INFARCTUL MIOCARDICII

ELSEVIER

Expert [CONSULT

hklhg

cărți

Orice ecran. Oricând. Oriunde.

Activați versiunea eBook a acestui titlu fără costuri suplimentare.

Cărțile electronice Expert Consult vă oferă puterea de a răsfoi și de a găsi conținut, de a vizualiza imagini îmbunătățite, de a partaja note și evidențieri — atât online, cât și offline.

Deblocați cartea electronică astăzi.

Vizitați expertconsult.inkling.com/redeem

Îndepărtează-ți codul

Tastați codul în caseta „Introduceți codul".

Faceți clic pe „Recuperați"

Conectați-vă sau Înregistrați-vă

^6 Accesați „Biblioteca mea"

Este atât de ușor!

Pentru asistență tehnică:

e-mail expertconsult.help@elsevier.com sunați la 1-800-401-9962 (în interiorul SUA)

ELSEVIER sunați la +1-314-447-8200 (în afara SUA)

la carte electronică este limitat la prima persoană care răscumpără codul PIN, aflat pe coperta interioară a acestei cărți, la expertconsult.inkling.com și nu poate fi transferat unei alte părți prin revânzare, împrumut sau alte mijloace.

INFARCTUL MIOCARDICII

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

INFARCTUL MIOCARDICII

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

David A. Morrow, md, mph

Profesor de medicină la Harvard Medical School

Director, Unitatea de terapie intensivă cardiacă Levine

Divizia Cardiovasculară, Spitalul Brigham și Femei

Director, Programul TIMI Biomarker

Investigator principal, Grupul de studiu TIMI

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

ELSEVIER

3251 Riverport Lane St. Louis, Missouri 63043

INFARCTUL MIOCARDICII: UN COMPONENT AL LUI BRAUNWALD

BOLI DE INIMA, 1e ISBN: 978-0-323-35943-6

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului

Nume: Morrow, David A. (David Andrew), editor.

Titlu: Infarctul miocardic: un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald /

[editat de] David A. Morrow.

Alte titluri: Infarct miocardic (Morrow) | Completat de (lucrare):

boala de inimă a lui Braunwald.

Descriere: 1e. | St. Louis, Missouri : Elsevier, [2017] | Completat de:

boala de inimă a lui Braunwald. | Include referințe bibliografice și index.

Identificatori: LCCN 2016021702 | ISBN 9780323359436 (copertă cartonată: hârtie alk.)

Subiecte: | MESH: Infarct miocardic

Clasificare: LCC RC685.I6 | NLM WG 310 | Înregistrare DDC 616.1/237--dc23 LC disponibilă la https://lccn.loc. gov/2016021702

Executive Content Strategist: Dolores Meloni

Specialist senior în dezvoltare de conținut: Anne Snyder Manager servicii de publicare: Catherine Jackson

Manager de proiect senior: Clay S. Broeker

Direcția de proiectare: Renee Duenow

ln

Țările internaționale în curs de dezvoltare

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Pentru Samantha, Sarah și Becca

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Colaboratori

Antonio Abbate, MD, PhD

James C. Roberts, profesor de cardiologie Esquire

VCU Pauley Heart Center

Universitatea Virginia Commonwealth

Richmond, Virginia

Dominick J. Angiolillo, MD, PhD

profesor de medicină

Director Medical, Cercetare Cardiovasculară

Director, Programul de burse de cardiologie intervențională

Divizia de Cardiologie

Colegiul de Medicină al Universității din Florida — Jacksonville Jacksonville, Florida

Nandan S. Anavekar, MBBCh, FACC

Profesor asociat de Medicină

Departamentul de Boli Cardiovasculare

Departamentul de Radiologie

Clinica Mayo

Rochester, Minnesota

Paul W. Armstrong, MD

Distins profesor universitar de medicină

Director fondator, Canadian VIGOR Center

Universitatea din Alberta

Edmonton, Alberta, Canada

Kevin R. Bainey, MD, MSc, FRCPC

Asistent universitar de Medicină

Cardiolog intervențional

Director, Programul de burse de cardiologie intervențională

Facultatea asociată; Centrul canadian VIGOR

Universitatea din Alberta/Mazankowski Alberta Heart Institute Edmonton, Alberta, Canada

Jacob F. Bentzon, MD, PhD

Profesor

Centrul Național de Investigații Cardiovasculare

Carlos III (CNIC)

Madrid, Spania

Profesor asociat

Departamentul de Medicină Clinică

Universitatea din Aarhus

Aarhus, Danemarca

Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC, FAHA, FSCAI, FESC Director executiv, Programe cardiovasculare intervenționale Centrul cardiac și vascular, Brigham and Women's Hospital Investigator principal, Grupul de studiu TIMI

Profesor de medicină la Harvard Medical School

Boston, Massachusetts

Erin A. Bohula, MD, DPhil

Grupul de studiu TIMI și Divizia de Cardiologie

Brigham and Women's Hospital

Facultatea de Medicină din Harvard

Boston, Massachusetts

Roberto Bolli, MD

Șef, Divizia de Medicină Cardiovasculară

Director, Institutul de Cardiologie Moleculară

Vicepreședinte executiv, Departamentul de Medicină Universitatea din Louisville

Louisville, Kentucky

Marc P. Bonaca, MD, MPH

Medic Asociat

Divizia de Medicină Cardiovasculară

Brigham and Women's Hospital

Instructor, Harvard Medical School Investigator, TIMI Study Group Boston, Massachusetts

Jason S. Bradfield, MD, FACC, FHRS

Asistent universitar de Medicină

Director, Programul specializat pentru tahicardie ventriculară Centrul de aritmie cardiacă UCLA

David Geffen School of Medicine de la UCLA

Los Angeles, California

Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP

Distins profesor de medicină Hersey

Facultatea de Medicină din Harvard

Președinte fondator, Grupul de studiu TIMI

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Una Buckley, MD

Fellow electrofiziologie

Centrul de aritmie cardiacă UCLA

David Geffen School of Medicine de la UCLA

Los Angeles, California

Edward T. Carreras, MD

coleg

Divizia de Medicină Cardiovasculară

Brigham and Women's Hospital

Facultatea de Medicină din Harvard

Boston, Massachusetts

Colaboratori

Allan S. Jaffe, MD

profesor de medicină și medicină de laborator și

Patologie

Consultant in Cardiologie si Medicina de Laborator

și Patologia

Preşedinte, Divizia Serviciului de laborator clinic principal Departamentul de Medicină de Laborator și Patologie

Colegiul de Medicină din Mayo Clinic

Rochester, Minnesota

Stefan James, MD, PhD

profesor de cardiologie

Departamentul de Științe Medicale, Cardiologie și Centrul de Cercetare Clinică Uppsala

Universitatea din Uppsala

Departamentul de Cardiologie

Spitalul Universitar din Uppsala

Uppsala, Suedia

Ik-Kyung Jang, MD, PhD

profesor de medicină

Facultatea de Medicină din Harvard

Secția Cardiologie

Spitalul General Massachusetts

Boston, Massachusetts

Raymond J. Kim, MD

Profesor de Medicină și Radiologie

Director, Centrul de rezonanță magnetică cardiovasculară Duke Centrul medical al Universității Duke

Durham, Carolina de Nord

Robert A. Kloner, MD, PhD

Vicepreședinte pentru traduceri

Director al Institutului de Cercetări Cardiovasculare

Institutele de Cercetare Medicală Huntington

Pasadena, California

Profesor clinic de medicină

Divizia de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină

Şcoala de Medicină Keck

Universitatea din California de Sud

Los Angeles, California

Redactor-șef

Jurnalul de farmacologie și terapie cardiovasculară SAGE Publishing

Thousand Oaks, California

David C. Lange, MD

coleg

Medicină Internă, Secția de Cardiologie

Centrul Medical Cedars-Sinai

Los Angeles, California

Peter Libby, MD

Mallinckrodt profesor de medicină

Facultatea de Medicină din Harvard

Divizia de Medicină Cardiovasculară

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Daniel Lindholm, MD, PhD

Centrul de Cercetare Clinică din Uppsala și Departamentul de

Științe Medicale, Cardiologie

Universitatea din Uppsala

Departamentul de Cardiologie

Spitalul Universitar Uppsala Uppsala, Suedia

Jessica L. Mega, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină

Facultatea de Medicină din Harvard

Grupul de studiu TIMI

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Todd D. Miller, MD

profesor de medicină

Departamentul de Boli Cardiovasculare Clinica Mayo

Rochester, Minnesota

Gilles Montalescot, MD, PhD

profesor de cardiologie

Universitatea din Paris VI

Șef, Secție Cardiologie

Spitalul Universitar Pitie-Salpetriere Președinte al Grupului de studiu ACTION Institut de Cardiologie Paris, Franța

Roisi'n Morgan, MD

Imagistica cardiovasculară neinvazivă Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts

David A. Morrow, MD, MPH

Profesor de medicină la Harvard Medical School

Director, Levine Cardiac Intensive Care Unit Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital Director, TIMI Biomarker Program Investigator principal, TIMI Study Group Boston, Massachusetts

Jack H. Morshedzadeh, MD

Profesor asistent

Divizia Bolilor Cardiovasculare

Universitatea din Utah

Salt Lake City, Utah

Christian Mueller, MD

Profesor de Cardiologie, Medicină Internă și Medicină Intensivă

Departamentul de Cardiologie și Cercetări Cardiovasculare

Institutul Basel

Spitalul Universitar Basel

Basel, Elveția

Matthias Nahrendorf, MD

Centrul de Biologie a Sistemelor

Spitalul General Massachusetts

Boston, Massachusetts

B

.

L. Kristin Newby, MD

profesor de medicină

Divizia de Cardiologie

Centrul Medical al Universității Duke

Durham, Carolina de Nord

Lee Nguyen, MD, MSc

coleg

Departamentul de Cardiologie Spitalul Universitar Pitie-Salpetriere Universitatea Paris VI—Pierre & Marie Curie Paris, Franța

E. Magnus Ohman, MD

profesor de medicină

Directorul Kent și Siri Rawson, Programul Duke pentru boala coronariană avansată

Vicepreședinte, Departamentul de Medicină – Dezvoltare și Inovare

Director asociat, Centrul Duke Heart

Investigator principal, Institutul de Cercetare Clinică Duke Centrul Medical al Universităţii Duke

Durham, Carolina de Nord

Daniel S. Ong, MD

coleg

Divizia de Cardiologie Spitalul General Massachusetts Harvard Medical School

Boston, Massachusetts

Sunil V. Rao, MD

Profesor asociat de Medicină

Şeful secţiei Centrului Medical al Universităţii Duke, Cardiologie Centrul Medical VA Durham Durham, Carolina de Nord

Marc S. Sabatine, MD, MPH

Președinte, Grupul de studiu TIMI

Medic

Divizia de Medicină Cardiovasculară

Brigham and Women's Hospital, profesor de medicină

Facultatea de Medicină din Harvard

Boston, Massachusetts

Benjamin M. Scirica, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină

Harvard Medical School Cardiovascular Division Investigator principal, TIMI Study Group Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts

Johanne Silvain, MD, PhD

Profesor asociat de Cardiologie

Universitatea Paris VI (UPMC)

Director al Unitatii de ingrijiri coronariene

Spitalul Universitar Pitie-Salpetriere (APHP)

Membru al Grupului de studiu ACTION COEuR

Institut de Cardiologie

Paris, Franța

Peter R. Sinnaeve, MD, PhD

profesor de medicină

Departamentul de Medicină Cardiovasculară

Spitalele universitare Leuven—Campus Gasthuisberg

Universitatea din Leuven

Leuven, Belgia

dr. Filip K. Swirski

Profesor asociat

Facultatea de Medicină din Harvard

Centrul de Biologie a Sistemelor

Spitalul General Massachusetts

Boston, Masachusetts

Jean-Claude Tardif, CM, MD, FRCPC, FACC, FAHA,

FESC, FCAHS

Director Centrul de Cercetare

Institutul Inimii din Montreal

Catedra de cercetare în Canada în traducere și personalizat

Medicament

Catedră de cercetare dotată în ateroscleroză

profesor de medicină

Universitatea din Montreal

Montreal, Quebec, Canada

Rod S. Taylor, MSc, PhD

Profesor de Cercetare în Servicii de Sănătate

Director al unității de studii clinice din Exeter

Investigator principal NIHR

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Exeter

Exeter, Regatul Unit

James E. Udelson, MD

Profesor de Medicină și Radiologie

Şcoala de Medicină a Universităţii Tufts

Șef, Secție de Cardiologie

Centrul CardioVascular

Centrul Medical Tufts

Boston, Massachusetts

Frans Van de Werf, MD, PhD

profesor de cardiologie

Departamentul de Științe Cardiovasculare

Universitatea din Leuven Leuven, Belgia

Amit N. Vora, MD, MPH

coleg

Divizia Bolilor Cardiovasculare

Centrul Medical al Universității Duke

Durham, Carolina de Nord

Harvey D. White, MB, ChB, DSc, FRACP, FACC, FESC,

FAHA, FHKCC(On), FCSANZ, FRSNZ

La'auli (matai), Prințul Mahidol Laureat și John Neutze Scholar

Director al Unității de Cercetare Cardiovasculară și Îngrijirea Coronariană Green Lane

Serviciul Cardiovascular Green Lane

Spitalul din Auckland

Auckland, Noua Zeelandă

Ann-Dorthe Olsen Zwisler, MD, PhD

Profesor

Cardiolog, Consultant Senior

Șef, Centrul danez de cunoștințe pentru reabilitare și îngrijiri paliative (REHPA)

Spitalul Universitar Odense și Universitatea din Danemarca de Sud

Odense, Danemarca

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Cuvânt înainte

La începutul secolului al XX-lea, boala coronariană a fost recunoscută ca o afecțiune gravă, dar distincția dintre cele două manifestări principale, angina pectorală și infarctul miocardic acut, nu a fost clară. În anii 1920, manifestările clinice și patologice distincte ale anginei pectorale cronice și ale infarctului acut au devenit clare. În anii 1940, s-a dovedit a fi destul de comun un sindrom intermediar între angina pectorală și infarctul miocardic acut, așa-numitul „sindrom intermediar” (redenumit ulterior angina instabilă). În anii 1960, atenția din ce în ce mai mare s-a concentrat pe separarea pacienților cu infarct miocardic acut în cei care prezentau infarct miocardic cu supradenivelare ST (STEMI) și infarct miocardic fără denivelare ST (NSTEmI), apoi adesea denumiți „intramural”, „non-transmural” sau „unda non-Q”. Toate aceste trei afecțiuni (adică angina instabilă, STEMI, NSTEMI) au fost considerate a alcătuiesc sindromul coronarian acut. Odată cu dezvoltarea unor markeri biochimici mai sensibili ai necrozei miocardice (de exemplu, troponinele), distincția dintre angina pectorală instabilă și NSTEMI a devenit neclară, iar o parte din ce în ce mai mare a

pacienților cu prima afecțiune dezvoltă de fapt dovezi de necroză miocardică (adică, infarct). Astfel, acum se pare că o mare majoritate a pacienților cu sindrom coronarian acut au de fapt infarct miocardic acut.

Cercetările asupra acestei afecțiuni au avansat pe mai multe fronturi. Acest text, editat cu măiestrie de David Morrow, un clinician și investigator cu experiență în acest domeniu, surprinde evoluțiile majore, care includ numeroasele progrese epidemiologice, clinice, fiziopatologice și terapeutice în infarctul miocardic. Printre acestea se numără evaluarea și îngrijirea prespitalicească a pacienților; utilizarea optimă a troponinelor cardiace și a unei varietăți de tehnici imagistice în diagnosticul și managementul pacienților cu STEMI care nu pot primi imediat stentarea arterei coronare; momentul optim al revascularizării la pacienții cu NSTEMI; individualizarea terapiei antiplachetare; aplicarea suportului circulator mecanic la pacienții cu șoc cardiogen; eforturi pentru a inversa remodelarea ventriculară indusă de infarctul miocardic; și starea actuală a terapiei cu celule stem la pacienții după infarct.

Frecvența enormă la nivel mondial a infarctului miocardic acut și gravitatea acestuia plasează această afecțiune chiar în „inima” cardiologiei. Într-adevăr, aproape fiecare cardiolog adult în practică – fie că este invaziv sau neinvaziv, fie că este în primul rând la cabinet sau la spital, fie că este subspecializat în hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, aritmii, prevenire sau reabilitare – întâlnește pacienți cu infarct miocardic și ar trebui să fie la curent cu evoluțiile recente importante în diagnostic și management.

Cardiologii care se ocupă de acești pacienți, precum și stagiarii și anchetatorii clinici vor fi îndatoriți Dr. Morrow și autorilor săi talentați pentru furnizarea acestei noi cărți importante. Suntem mândri că este un însoțitor al Bolilor de inimă — Un manual de medicină cardiovasculară.

Eugene Braunwald Boston, Massachusetts Douglas P. Zipes Indianapolis, Indiana Peter Libby Boston, Massachusetts Robert O. Bonow Chicago, Illinois Douglas L. Mann St. Louis, Missouri Gordon F. Tomaselli Baltimore, Maryland

Prefață

De la prima descriere a trombozei coronariene care provoacă infarct miocardic acut în 1910, clasificarea infarctului miocardic, epidemiologia și istoria sa naturală, înțelegerea noastră a patobiologiei sale și peisajul gestionării sale au evoluat nemăsurat. Această primă ediție a Myocardial Infarct: A Companion to Braunwald's Heart Disease are scopul de a distila acest secol de evoluție la cele mai importante principii și de a surprinde stadiul contemporan al artei îngrijirii clinice, precum și știința translațională și clinică care are un impact asupra managementului infarctului miocardic. Ca atare, acest manual ar trebui să fie de interes pentru practicienii clinici, cursanții medicali și oamenii de știință interesați de boala cardiacă ischemică și complicațiile acesteia.

Toți contribuitorii care au fost implicați în dezvoltarea acestui text s-au străduit să producă o carte care va servi la fel de bine pentru o revizuire cuprinzătoare și ca o resursă clinică ușor accesibilă pentru clinicianul ocupat. Am fost impresionați de peisajul în schimbare al mass-media tipărite și electronice și am lucrat pentru a crea un text de viitor care să ofere atât o carte tipărită tradițională, cât și o versiune interactivă online, care este optimizată pentru citire electronică pe tabletă și de mână. Ca atare, autorii au modelat cifre, algoritmi de management clinic, animații și videoclipuri în medii educaționale captivante, dinamice și ușor accesibile pentru cititorii noștri electronici.

Cartea este încadrată de cursul clinic de îngrijire a pacientului cu infarct miocardic. Este împărțit în cinci secțiuni care navighează de la bazele patobiologice ale aterotrombozei, prin evaluarea clinică inițială critică și managementul în spital al infarctului miocardic, pentru a culmina cu planificarea prevenției secundare pe termen scurt și lung la momentul externării spitalului. Patru dintre secțiuni includ unul sau mai multe capitole desemnate ca un capitol „Practica clinică/Controverse", care sunt concepute pentru a fi explorări axate pe management, cu minte practică, ale deciziilor clinice comune, dar provocatoare, în îngrijirea pacienților cu infarct miocardic acut. În aceste capitole, lideri recunoscuți la nivel internațional în domeniul lor nu numai că au revizuit dovezile actuale și liniile directoare profesionale, dar și-au oferit propria perspectivă asupra „cele mai bune practici" în domeniile în care există echilibru sau controversă.

A fost un privilegiu și o plăcere extraordinară să lucrez cu grupul excepțional de experți clinici, educatori și oameni de știință clinicieni care au contribuit la acest text și doresc să le mulțumesc fiecăruia dintre ei. În primul rând, doresc să recunosc îndrumarea înțeleaptă a Dr. Eugene Braunwald, al cărui angajament neclintit față de excelență este fundamentul bolii de inimă a lui Braunwald și al fiecăruia dintre însoțitorii săi.

David A. Morrow, MD, MPH Boston, Massachusetts

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

SECȚIUNEA I EPIDEMIOLOGIE ȘI PATOFIZIOLOGIE

31-8 Evaluarea ecocardiografică bidimensională a volumelor ventriculului stâng — volumul telediastolic al ventriculului stâng și volumul telesistolic al ventriculului stâng — și fracția de ejecție a ventriculului stâng.

31-9 Evaluarea ecocardiografică bidimensională a volumelor ventriculului stâng — volumul telediastolic al ventriculului stâng și volumul telesistolic al ventriculului stâng — și fracția de ejecție a ventriculului stâng.

31-10 Evaluarea tridimensională a volumelor și a fracției de ejecție a ventriculului stâng

31-11 Evaluarea tridimensională a volumelor și a fracției de ejecție a ventriculului stâng

31-12 Evaluarea tridimensională a volumelor și a fracției de ejecție a ventriculului stâng

31-13 Evaluarea tridimensională a volumelor și a fracției de ejecție a ventriculului stâng

31-14 Mecanica miocardică evaluată prin ecocardiografie cu speckle-tracking

31-15 Mecanica miocardică evaluată prin ecocardiografie cu speckle-tracking

31-16 Evaluarea ecocardiografică transtoracică a ventriculului drept

31-17 Evaluarea ecocardiografică transtoracică a ventriculului drept

31-18 Evaluarea ecocardiografică transtoracică a ventriculului drept

31-19 Evaluarea ecocardiografică transtoracică a ventriculului drept

31-20 Pseudoaneurism

31-21 Pseudoaneurism

31-22 Defect septal ventricular

31-23 Defect septal ventricular

31-24 Defect septal ventricular

31-25 Defect septal ventricular

31-26 Defect septal ventricular

31-27 Insuficiență mitrală după infarct miocardic

31-28 Insuficiență mitrală după infarct miocardic

31-29 Insuficiență mitrală după infarct miocardic

31-30 Insuficiență mitrală după infarct miocardic

31-31 Insuficiență mitrală după infarct miocardic

31-32 Tromb

33 Ecocardiograma de stres cu dobutamina

32 Tehnici de cardiologie nucleară după infarctul miocardic

1 Imagini de stres și odihnă închise

32-2 Cateterism cardiac: artera descendentă anterioară stângă

32-3 Cateterism cardiac: artera circumflexă stângă

32-4 Cateterism cardiac: artera coronară dreaptă

32-5 Imagini de stres și odihnă închise

32-6 Cateterism cardiac: artera descendentă anterioară stângă oclusă

32-7 Cateterism cardiac: stenoza arterei coronare drepte

32-8 Recanalizare interventie coronariana percutanata a arterei descendente anterioare stangi

32-9 Imagini cu stres

32-10 Cateterism cardiac: artera circumflexă stângă oclusă

32-11 Cateterism cardiac: calcificarea arterei descendente anterioare stângi și stenoză

32-12 Imagini de odihnă închisă

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

ANTMAN SI SABATINE

Cardiovascular

Terapeutică

BALLANTYNE

Lipidologie clinică

Familia de cărți a bolilor cardiace a lui Braunwald

MCGUIRE ȘI MARX

Diabetul în

Boli Cardiovasculare

KORMOS ŞI MILLER

Circulatorii mecanici

Sprijin

MANN ȘI FELKER

Insuficiență cardiacă

BLUMENTAL, MANCANT,

ȘI WONG

Cardiologie preventivă

BLACK ȘI ELLIOTT

Hipertensiune arterială

Obțineți acces online la

ExpertConsult.com

ono & BONOW

EDIȚIA A PATRA

Valvulară

Boli de inima

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

Boala cardiacă valvulară OTTO ȘI BONOW

CREAGER, BECKMAN,

SI LOSCALZO

Medicina Vasculara

MEDICINA VASCULARĂ

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

JOSHUA A BECKMAN JOSEPH LOSCALZO

KRAMER ȘI HUNDLEY

Atlasul Cardiovascular

Rezonanta Magnetica

Imagistica

Familia de cărți a bolilor cardiace a lui Braunwald

EXAMINAREA ŞI EVALUAREA BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD

LILLY

Boala de inimă a lui Braunwald

Revizuire și evaluare

COMPANII DE IMAGINARE A BOALA DE INIMA LUI BRAUNWALD

BODEN

Sindroame coronariene cronice

BAKRIS

Hipertensiune arterială

DE LEMOS

Boala coronariană cronică

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

sectiunea I

Epidemiologie și Fiziopatologia

Clasificarea și diagnosticarea sindroamelor coronariene acute

David A. Morrow și Eugene Braunwald

CLASIFICAREA INFARCTULUI MIOCARDICII, 5

Descrierea patologică, 5

Clasificare clinică, 5

INTRODUCERE

Până la începutul secolului al XX-lea, se credea că tromboza coronariană era întotdeauna fatală imediat. În 1910, doi medici ucraineni au descris cinci pacienți cu infarct miocardic acut (IM), la care trei s-au dovedit a avea tromboză coronariană la autopsie. În 1912, James Herrick a articulat prima descriere clară în limba engleză a sindromului clinic al IM acut în articolul său de referință, „Certain Clinical Features of Sudden Obstruction of the Coronary Arteries". Până în acel moment, deși patologii făcuseră legături cauzale între ocluzia coronariană trombotică și modificările degenerative ale miocardului, nu fusese descris un sindrom clinic de IM la pacienții supraviețuitori. Termenul de sindrom coronarian acut (SCA) care a apărut cu peste opt decenii mai târziu este folosit acum pentru a desemna orice prezentare clinică care sugerează ischemie miocardică acută cauzată de boala cardiacă ischemică instabilă. ACS cuprinde atât angina pectorală instabilă (UA) cât și infarctul miocardic acut, în diferență de angina pectorală stabilă cronică. În plus, unii clinicieni au adaptat utilizarea termenului ACS pentru a implica aterotromboză coronariană acută, care este diferențiată de ischemia cauzată de cererea crescută de oxigen miocardic în prezența leziunilor coronariene aterosclerotice stabile.

De-a lungul secolului trecut, clasificarea SCA, epidemiologia sa și înțelegerea noastră a patobiologiei sale au evoluat considerabil.1-3 Epidemiologia și istoria naturală a MI sunt revizuite în Capitolul 2. Patobiologia SCA este discutată în Capitolul 3. Atât o perspectivă istorică, cât și un rezumat al conceptelor emergente privind mecanismele de miocardie sunt prezentate în capitolul7 și capitolul hechimic. rolul biomarkerilor cardiaci ai necrozei în diagnosticul IM acut. În acest capitol, descriem evoluția clasificării clinice a SCA, incluzând UA, IM cu supradenivelarea ST (NSTEMI), IM cu supradenivelarea ST (STEMI) și subclasificarea suplimentară a tipurilor de IM așa cum sunt definite în secțiunea privind Definiția universală a infarctului miocardic. Acest capitol reflectă opinia noastră că, în era testelor de înaltă sensibilitate pentru troponina cardiacă (cTn), UA este o entitate de diagnostic care dispare.3

SPECTRUUL CARDIACULUI ISCHEMIC INSTABIL

Boala cardiacă ischemică stabilă (SIHD) este cel mai frecvent cauzată de placa ateromatoasă care obstrucționează sau îngustează treptat una sau mai multe artere coronare epicardice. Deși manifestările clinice ale SIHD sunt variabile, angina pectorală stabilă indusă de efort crescut, așa cum a descris în mod clasic de Heberden în 1772, este de obicei simptomul

predominant. UA se caracterizează printr-un model accelerat de creștere a frecvenței și a tempo-ului anginei sau anginei în repaus în absența IM. IM este definit prin dovezi de necroză miocardică într-un cadru clinic compatibil cu ischemia miocardică acută. Datorită implicațiilor pentru tratament, inclusiv terapia de reperfuzie, IM este clasificat clinic în acele cazuri în care prezentarea clinică include supradenivelarea segmentului ST în 2 derivații contigue pe electrocardiograma (ECG) cu 12 derivații și acele cazuri fără supradenivelare ST la prezentare, care sunt desemnate ca NSTEMI. Mai mult decât atât, din cauza caracteristicilor lor clinice și electrocardiografice indistinguibile (depresiuni ale segmentului ST și inversarea undei T) și a managementului similar, pacienții cu UA și NSTEMI sunt grupați în mod obișnuit prin termenul de SCA fără denivelare ST (NSTE-ACS) (Figura 1-1; vezi și secțiunea Clasificare clinică: Electrocardiografie).

O nomenclatură care încorporează dezvoltarea undelor Q patologice (IM cu undă Q) în comparație cu absența lor (IM fără undă Q) pe ECG de suprafață nu mai este considerată utilă ca parte a managementului inițial al IM acut; totuși, prezența undelor Q ar trebui recunoscută ca un indiciu al prezentării tardive a unui IM mare. Pe lângă categoriile deja descrise, MI poate fi clasificat în diverse

tipuri, bazate pe diferențele patologice, clinice și prognostice, împreună cu diferite strategii de tratament (vezi secțiunea Clasificare clinică).

Angina instabilă: o perspectivă istorică

În zilele descrierii clinice inițiale de către Herrick a IM, IM și angina pectorală începeau să fie recunoscute ca manifestări ale aceluiași proces de boală de bază. opinia predominantă la acea vreme că aceste două diagnostice erau destul de distincte. Această distincție a început să se estompeze în 1937, când Sampson și Eliaser și Feil au descris fiecare mai mulți pacienți cu disconfort toracic prelungit în repaus, care diferă de angina stabilă și, uneori, părea să preceadă un IM acut. În 1948, Wood a propus că acest „sindrom coronarian intermediar” dintre angina pectorală stabilă și infarct miocardic a fost cauzat de „o circulație coronariană insuficientă pentru a satisface toate cerințele în repaus, dar suficientă pentru a preveni infarctul miocardic”. El a recunoscut că, la fel ca și pentru IM acut, tromboza coronariană ar putea juca un rol în această insuficiență coronariană. Mai mult, el a observat că IM sau decesul a survenit la 12 din 25 de pacienți cu acest sindrom coronarian intermediar, în timp ce dintre 33 de pacienți cu același sindrom pe care i-a tratat cu anticoagulante orale, doar 3 pacienți au murit sau au avut un IM. Aproape 25 de ani mai târziu, în 1971, Fowler și colegii au introdus termenul de „angină instabilă”.

La început, UA a fost considerată a fi destul de rară, iar până în anii 1950, unii experți chiar și-au pus la îndoială existența. Friedberg, în principalul manual de cardiologie de la acea vreme, i-a descris pe acești pacienți ca „un grup pestriț”, despre care el a recomandat să fie „cel mai bine clasificat clinic ca angină pectorală (mai mult sau mai puțin severă sau prelungită) sau ca IM”. În ciuda acestei dezbateri, în era anterioară dezvoltării testelor de înaltă sensibilitate pentru cTn, s-a părut că UA era comună. În 1991, Centrul Național de Statistică a Sănătății a raportat că UA a fost responsabilă pentru 570.000 de spitalizări anual

în Statele Unite, ceea ce face ca UA să fie unul dintre cele mai comune motive de internare în spital.

În 1994, în primele ghiduri publicate privind diagnosticul și managementul său, UA a fost definită ca „un sindrom clinic care se încadrează între angina pectorală stabilă și IM."3 Trei prezentări clinice principale au fost considerate a fi tipice pentru UA: (1) angina în repaus; (2) nou debut de angină severă de efort; și (3) intensificare distinctă, adesea bruscă, a anginei pectorale stabile anterior. Oricare dintre acestea, în absența unui IM acut (vezi secțiunea Diagnosticul infarctului miocardic), a stat la baza diagnosticului de UA. UA ar putea fi clasificate în continuare

în funcție de gravitatea acesteia, circumstanțele clinice în care a apărut și prezența sau absența deviațiilor electrocardiografice ale segmentului ST (Tabelul 1-1).

Până la începutul secolului 21, UA a fost ferm stabilită ca o posibilă manifestare a SCA; cu toate acestea, ambiguitatea începuse să se strecoare în definiția sa. De exemplu, revizuirea Organizației Mondiale a Sănătății a definiției IM din 2008 până în 2009 a caracterizat UA ca „simptome noi sau înrăutățite ale ischemiei (sau schimbarea modelului de simptome) și modificări ECG ischemice... cu biomarkeri normali", dar a remarcat că „diferența dintre noua angină, agravarea anginei și angina instabilă și angina pectorală instabilă se bazează pe o evaluare clinică completă și atentă4". în același timp, creșterea sensibilității analitice a testelor pentru cTn a scăzut proporția de pacienți cu SCA cu „biomarkeri normali" (vezi secțiunea despre Biomarkerii necrozei miocitelor), ducând în schimb diagnosticul de IM.

Diagnosticul infarctului miocardic

În 1971, Organizația Mondială a Sănătății a propus ca diagnosticul de IM să necesite prezența a cel puțin două dintre următoarele: (1) simptome tipice; (2) un model tipic ECG care implică dezvoltarea undelor Q; și (3) o creștere inițială și scădere ulterioară a biomarkerilor serici și/sau plasmatici ai necrozei miocardice. Pacienții cu manifestări clinice similare ale ischemiei miocardice cu UA, dar care au prezentat un model tipic de creștere la nivel(uri) anormal de ridicat și scădere ulterioară a biomarkerilor serici ai necrozei au fost diagnosticați cu IM. Ulterior, apariția biomarkerilor serologici mai sensibili și specifici ai necrozei miocardice și a tehnicilor imagistice precise au determinat o reevaluare a acestei definiții a IM. Acest efort a dus la o evoluție a definiției IM care a pus un accent mai mare pe detectarea necrozei miocardice ischemice, fie cu biomarkeri sensibili, fie cu imagistica cardiacă.

În 2000, First Global MI Task Force, care a fost un comitet comun de colaborare al Societății Europene de Cardiologie și al Colegiului American de Cardiologie, a articulat o nouă definiție a IM, care s-a bazat pe principiul că „orice cantitate de necroză miocardică cauzată de ischemie ar trebui să fie etichetată ca un infarct [miocardic]."5 în distribuția cTn într-o populație aparent sănătoasă ca limită superioară de referință (URL) pentru diagnosticul leziunii miocardice (vezi capitolul 7). Grupul de lucru a recunoscut, de asemenea, că, ca urmare a acestei premise fundamentale, „o persoană care a fost anterior diagnosticată ca

având angină pectorală severă, stabilă sau instabilă ar putea fi diagnosticată astăzi cu un mic IM". Aceste principii au fost perfecţionate de al doilea grup de lucru global pentru infarct miocardic în 2007, ducând la Definiţia universală a infarctului miocardic, care a inclus o clasificare clinică a infarctului miocardic, care a pus accent pe diferenţierea diferitelor stări care ar putea duce la un infarct miocardic (vezi secţiunea privind Clasificarea clinică a infarctului miocardic).5 teste chiar mai sensibile pentru markerii necrozei miocardice.6

A treia definiție universală a infarctului miocardic formulată de Societatea Europeană de Cardiologie, Colegiul American de Cardiologie, Asociația Americană a Inimii și Federația Mondială a Inimii recomandă ca pacienții care sunt suspectați din motive clinice de a avea SCA să fie supuși prelevării în serie pentru cTn6. caracteristică a ischemiei (de exemplu, simptome tipice sau modificări ECG) (Tabelul 1-2).

Biomarkeri ai necrozei miocitelor

Testele contemporane pentru cTn, considerentele lor analitice importante aferente7 și utilizarea lor clinică în evaluarea pacienților cu suspectare de IM sunt discutate în Capitolul 7. Această dezvoltare a biomarkerilor progresiv mai sensibili și mai precisi ai necrozei miocardice a schimbat epidemiologia IM. În anii 1980 și 1990, fracțiunea de bandă miocardică a creatinkinazei (CK-MB) a fost considerată a fi cel mai sensibil și mai specific biomarker. Deoarece determinările în serie ale CK-MB nu făceau parte din practica de rutină la momentul respectiv la pacienții cu NSTE-ACS, NSTEMI nu a fost exclus în mod adecvat la mulți pacienți cărora li sa dat un diagnostic final de UA. Prin urmare, incidența mare a UA raportată în 1991 a fost probabil o supraestimare.

TABELUL 1-2 Criterii pentru infarctul miocardic acut

Termenul de infarct miocardic acut (IM) trebuie utilizat atunci când există dovezi de necroză miocardică într-un cadru clinic compatibil cu ischemia miocardică. În aceste condiții, oricare dintre următoarele criterii îndeplinește diagnosticul de IM:

Detectarea creșterii și/sau scăderii biomarkerilor cardiaci (de preferință troponina cardiacă [cTn]) cu cel puțin o valoare peste limita superioară de referință a percentilei 99 (URL) și cu cel puțin unul dintre următoarele:

Simptome de ischemie

Noi modificări semnificative ST-T sau nou bloc de ramură stângă (LBBB)

Dezvoltarea undelor Q patologice în electrocardiogramă

(ECG)

Dovezi imagistice ale unei noi pierderi de miocard viabil

Identificarea unui tromb intracoronarian prin angiografie

Constatări patologice ale unui IM acut sau recent.

MI în setări specifice:

IM legat de moarte subită cardiacă

Moarte cardiacă subită, neașteptată, implicând stop cardiac, cu simptome care sugerează ischemie miocardică sau însoțite de o supradenivelare probabil nouă a ST, sau LBBB nou, sau dovezi de tromb proaspăt prin angiografie coronariană și/sau la autopsie, dar moartea survine înainte ca probele de sânge să poată fi obținute sau la un moment înainte de apariția biomarkerilor cardiaci în sânge.

IM legat de intervenția coronariană percutanată (ICP)

Pentru PCI la pacienții cu valori inițiale normale ale cTn (<99-a URL), infarctul miocardic legat de PCI este definit în mod arbitrar prin creșteri de >5 x 99-a percentila URL plus fie dovezi de ischemie, cum ar fi durere toracică prelungită sau instabilitate hemodinamică, modificări ST sau noi unde Q patologice, pierderea angiografică a permeabilității unei artere laterale sau embolizare lentă sau fără embolizare a unei artere laterale majore sau demonstrarea imagistică a noii pierderi de miocard viabil.

IM legat de tromboza stentului

Tromboza de stent legată de PCI este desemnată MI atunci când este detectată prin angiografie coronariană sau autopsie în contextul ischemiei miocardice și cu o creștere și/sau scădere a biomarkerilor cardiaci (de preferință cTn) cu cel puțin o valoare peste URL-ul percentila 99.

IM legat de intervenția chirurgicală de bypass coronarian

Pentru intervenția chirurgicală de bypass coronarian (CABG) la pacienții cu valori inițiale normale ale cTn (<99 percentila URL), MI legat de procedură este definit arbitrar prin creșteri de >10 x 99th percentila URL plus fie noi unde Q patologice, fie noi LBBB, fie noi grefe documentate angiografice sau ocluzie a arterei coronare native, sau dovezi viabile de imagistică a pierderii mele.

Din Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 60:1581,2012.

Diferențierea dintre UA și NSTEMI sa dovedit a fi de o importanță prognostică considerabilă. Demonstrați pentru prima dată cu CK-MB și ulterior rafinați cu cTn, pacienții cu simptome ischemice instabile și semne de biomarkeri de necroză miocardică (adică NSTEMI) prezintă un risc semnificativ mai mare de deces sau evenimente ischemice recurente în comparație cu pacienții care prezintă UA, la care, prin definiție, biomarkerii de necroză nu sunt crescuti (cap.11).

Deși, în anii 1970 și 1980, CK-MB a fost superior enzimelor disponibile anterior utilizate ca biomarkeri ai necrozei (creatin kinaza totală, aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza), nu avea sensibilitate și specificitate optime. În 1987, Cummins și colegii au introdus un test pentru troponina I specifică cardiacă (cTnI), iar la scurt timp după aceea, Katus și colegii au dezvoltat un test analog pentru troponina T specifică cardiacă (cTnT). Troponina I și T sunt componente ale complexului de reglare a troponinei care se leagă de actină și modulează interacțiunea dintre actină și miozină în miocite. Spre deosebire de CK-MB, troponina I și T au izoforme cardiace (cTnI și cTnT) care sunt unice pentru miocitele cardiace și pot fi măsurate prin teste care utilizează anticorpi monoclonali specifici epitopilor formei cardiace. Datorită acestei specificități tisulare mai mari, cTn permite detectarea unui semnal slab de eliberare din miocitele cardiace împotriva zgomotului de fond minim în circulație și oferă o sensibilitate și o specificitate considerabil mai mari decât CK-MB. punct de reducere al unui test relativ insensibil de la mijlocul anilor 1990) și, prin urmare, ar trebui reclasificat ca având un NSTEMI.8 Astfel, retrospectiv, pacienții cu UA reprezentau un procent mai mic de pacienți cu NSTE-ACS decât se credea anterior.

La fel ca și clasificarea anterioară a pacienților cu SCA bazată pe CK-MB, acest al doilea val de reclasificare a părut, de asemenea, a fi important din punct de vedere clinic. Printre pacienții cu CK-MB normal, pacienții cu cTn crescut au prezentat un risc mai mare de evenimente cardiace adverse decât cei fără astfel de creșteri. În studiul TIMI 11B, am observat o creștere de șase ori a decesului sau a noului IM la pacienții cu CK-MB normal care aveau cTnI crescut în comparație cu pacienții fără o astfel de creștere. Relevanța clinică a unei astfel de reclasificări cu cTn a fost întărită de dovezi că pacienții cu SCA care aveau cTn crescut au beneficiat mai mult de terapii mai noi decât pacienții la care cTn nu a fost detectabil. Aceste terapii au inclus o strategie invazivă timpurie (vezi capitolul 16), adăugarea de inhibitori ai glicoproteinei plachetare IIb/IIIa (vezi capitolul 19) și tratamentul cu o heparină cu greutate moleculară mică, mai degrabă decât cu heparină nefracționată (vezi capitolul 18).

Două tendințe critice în aplicațiile clinice ale cTn au introdus de atunci în ceea ce considerăm ca un al treilea val de reclasificare a ACS: (1) o mișcare la reducerea limitelor de diagnostic pentru cTn; și (2) îmbunătățirea progresivă a preciziei analitice a testelor pentru cTn care a scăzut și mai mult limitele de decizie de diagnostic și prognostic.3-5 La aprobarea inițială pentru utilizare clinică, punctele de reducere recomandate de producător pentru cTn au provenit din studii comparative cu CK-MB. Cu toate acestea, această abordare a fost greșită, deoarece punctele de tăiere derivate s-au bazat pe o comparație cu un test mai puțin sensibil. Din acest motiv, în 1999, ghidurile profesionale de laborator au recomandat

un punct de reducere suplimentar, bazat pe distribuția cTn într-o populație de referință sănătoasă. Această abordare de definire a unei limite superioare a normalului la percentila 97,5 sau 99 a unei populații de referință este metoda utilizată pentru a stabili punctele de referință pentru multe teste clinice de laborator. În 2000, ghidurile profesionale de cardiologie și laborator au aprobat un singur punct de referință pentru diagnosticul de IM la adresa URL a percentilei 99 pentru fiecare test (vezi Capitolul 7).

Cu toate acestea, la mai bine de 10 ani de la publicarea primei Definiții Universale a Infarctului Miocardic, multe laboratoare au continuat să raporteze un interval neconcludent sau sugestiv folosind două puncte de tăiere cTn bazate pe propunerea inițială învechită din ghidurile de laborator și unele prospecte.9,10 Această practică nu mai este în concordanță cu ghidurile actuale.6

Îmbunătățirea progresivă a preciziei analitice a testelor pentru cTn în ultimii 25 de ani a condus atât limita de detecție, cât și URL-ul în jos. Această tendință este ilustrată de datele din studiile clinice care au evidențiat proporția de pacienți cu NSTE-ACS cu un rezultat pozitiv de cTn și, prin urmare, un diagnostic de NSTEMI. În 1996, în studiul TIMI 3, 25% dintre pacienții cu UA aveau cTnI crescut (>0,4 ng/mL). Un deceniu mai târziu, la pacienții cu NSTE-ACS înrolați în studiul MERLIN-TIMI 36, care a folosit un test sensibil de generație curentă disponibil pe scară largă pentru cTnI (URL 0,04 ng/mL), am observat că 65% dintre pacienții cu NSTE-ACS au avut un rezultat pozitiv.

Secțiune transversală
a miocardului

Rezultatul cTnl, dintre care aproximativ 50% nu ar fi fost identificați cu CK-Mb.11 Important, subgrupul de pacienți care au avut creșteri scăzute ale cTnI care nu ar fi fost detectate cu testul cTn din generația anterioară s-a dovedit a avea un risc crescut similar de deces sau evenimente ischemice recurente. Folosind testul anterior, acești pacienți nu au avut creșteri detectabile ale cTn și, prin urmare, ar fi fost considerați ca având UA, dar au fost clasificați ulterior ca NSTEMI și s-au dovedit a avea un risc proporțional crescut.11

Cu încă un deceniu de evoluție, testele de înaltă sensibilitate cu precizie analitică îmbunătățită au scăzut progresiv URL-ul și au permis limite de detecție până la 0,0002 ng/ml (0,2 ng/L) cu detectarea ulterioară a cTn peste URL la 82% până la 99% dintre pacienții cu UA presupusă; Din nou, datele demonstrează o creștere gradată a ratei rezultatelor adverse.12-13 Astfel de studii clinice au stabilit că majoritatea pacienților cu manifestări clinice de ischemie miocardică, cu durere în repaus, dar fără cTnI crescut printr-un test de generație anterioară, au concentrații dinamice detectabile ale cTnI circulant măsurate printr-un test de sensibilitate ridicată și, prin urmare, ar fi reclasificat de la UA la NSTE. Din punct de vedere clinic, este nevoie de a distinge creșterile acute ale cTn care apar în IM de concentrațiile cronice, relativ stabile, de nivel scăzut, care pot exista la pacienții cu SIHD sau alte boli structurale ale inimii, dar care nu sunt neapărat indicative pentru SCA (vezi Capitolul 7, Tabelul 7-2).14

CLASIFICAREA INFARCTULUI MIOCARDICII

Descriere patologică

Diagnosticul patologic al IM necesită evidența morții celulelor miocardice. Constatările caracteristice ale necrozei miocitelor includ necroza de coagulare și necroza benzii de contracție, de obicei cu zone neregulate de miocitoliză la periferia infarctului (vezi Figura 4-2). În timpul fazei acute a IM, cea mai mare parte a pierderii miocitelor are loc prin necroză de coagulare, cu inflamație, fagocitoză a miocitelor necrotice și repararea care se întâmplă în formarea de cicatrici (vezi capitolul 4).

MI poate fi clasificat patologic la examenul brut ca transmural, în care necroza miocardică implică

Infarct finalizat care implică aproape întreaga zonă expusă riscului

grosimea completă (sau grosimea aproape completă) a peretelui ventricular și infarctele subendocardice (netransmurale), în care necroza implică subendocardul, miocardul intramural sau ambele, fără a se extinde prin peretele ventricular până la epicard (Figura 1-2). Infarctul transmural este mai probabil atunci când tromboza coronariană este complet ocluzivă și este localizată pe distribuția unei singure artere coronare. Infarctele subendocardice pot rezulta din artere coronare sever îngustate, dar încă patente, sau când există o circulație colaterală semnificativă în regiunea infarctată. Infarctul subendocardic negru poate apărea din reperfuzia unui tromb inițial ocluziv cu restabilirea fluxului sanguin înainte ca frontul de undă al necrozei să se extindă de la subendocard pe toată grosimea peretelui ventricular (vezi capitolul 24).

Clasificare clinică

Electrocardiografie

Anomaliile ECG de suprafață în timpul ischemiei sau infarctului miocardic pot include segmentul PR, complexul QRS, segmentul ST sau unda T. Cea mai precoce manifestare a ischemiei miocardice este de obicei amplitudinea hiperacută a undei T, urmată de modificări ale segmentului ST. Pierderea forțelor electromotoare cauzată de necroza miocardică duce la pierderea undei R în teritoriul ECG al IM. Dezvoltarea undelor Q este un rezultat al conducerii întârziate printr-o zonă ischemică sau al conducerii în jurul unei zone de infarct, ceea ce duce la înregistrarea potențialelor din peretele ventricular opus. Criteriile pentru undele Q în concordanță cu MI anterioare sunt prezentate în partea de jos a tabelului 1-3. Undele Q tranzitorii pot fi observate în timpul unui episod de ischemie acută sau (rar) în timpul IM acut cu reperfuzie reușită.

Termenul de infarct cu undă Q a fost adesea folosit sinonim cu infarctul transmural, în timp ce infarctele fără undă Q se credea a fi indicative pentru infarctele subendocardice. Cu toate acestea, studiile care au folosit imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (vezi capitolul

33) indică faptul că dezvoltarea undelor Q pe ECG este influențată mai mult de dimensiunea infarctului decât de amploarea implicării transmurale (vezi Figura 1-1). Mai mult, clasificarea IM pe baza undelor Q a fost înlocuită de o concentrare pe prezența sau absența supradenivelării inițiale a segmentului ST.

TABELUL 1-3 Manifestările electrocardiografice ale infarctului miocardic

Manifestări ECG ale ischemiei miocardice acute (în absența LVH și LBBB)

Cota ST

Nouă elevație ST în punctul J în două derivații contigue cu punctele de tăiere: >0,1 mV în toate derivațiile, altele decât derivațiile V2 la V3

În cablurile V2 la V3

>0,2 mV la bărbați >40 ani și >0,25 mV la bărbați <40 ani sau

> 0,15 mV la femei

Depresiunea ST și modificările undei T

Depresiune ST nouă orizontală sau în jos >0,05 mV în două derivații contigue și/sau inversare T >0,1 mV în două derivații adiacente cu undă R proeminentă sau raport R/S >1

Modificări ECG asociate cu infarct miocardic anterior (unde Q)

Orice undă Q în derivațiile V2 la V3 > 0,02 secunde sau complex QS în derivațiile V2 și V3

Undă Q > 0,03 sec și > 0,1 mV adâncime sau complex QS în derivațiile I, II, aVL, aVF sau V4 până la V6 în oricare două derivații ale unei grupări de derivații contigue (I, aVL, V1-V6, II, III, aVF)

Unda R > 0,04 sec în derivațiile V1 la V2 și R/S >1 cu o undă T pozitivă concordantă în absența unui defect de conducere

TABELUL 1-4 Clasificarea definiției universale a

Infarctul miocardic

Tip 1: Infarct miocardic spontan

Infarctul miocardic spontan legat de ischemie a provocat un eveniment coronarian primar, cum ar fi ruptura plăcii, eroziunea, fisurarea sau disecția.

Tip 2: Infarct miocardic secundar

Infarct miocardic secundar ischemiei cauzate de cererea crescută de oxigen sau scăderea aportului (de exemplu, disfuncție endotelială coronariană, spasm coronarian, embolie coronariană, tahi-/bradi-aritmii, anemie, insuficiență respiratorie, hipotensiune arterială și hipertensiune arterială cu sau fără HVS).

Tipul 3: Infarctul miocardic legat de moartea subită cardiacă

Moarte cardiacă subită neașteptată, cu simptome care sugerează ischemie miocardică, însoțită probabil de o nouă supradenivelare a ST, sau nou LBBB, sau dovezi de tromb proaspăt într-o arteră coronară prin angiografie sau la autopsie, dar moartea are loc înainte ca probele de sânge să poată fi obținute sau la un moment înainte de apariția biomarkerilor cardiaci în sânge.

Tip 4a: Infarct miocardic legat de PCI

Tip 4b: Infarct miocardic legat de tromboza de stent

Tip 5: Infarct miocardic legat de CABG

CABG, Grefă de bypass coronarian; LBBB, bloc de ramură stângă; LVH, hipertrofie ventriculară stângă; PCI, intervenție coronariană percutanată.

Din Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 60:1581,2012.

pentru determinarea strategiei terapeutice, care este de așteptat să difere, de exemplu, între IM spontan și IM secundar unei creșteri a cererii miocardice de oxigen sau vasospasmului coronarian (Figura 1-3; vezi și Capitolul 13).

Infarct miocardic spontan (tip 1)

Infarctul miocardic de tip 1 este un eveniment legat de aterotromboză, incluzând ruptura plăcii, ulcerația, fisurarea, eroziunea sau disecția, cu tromb coronarian rezultat în una sau mai multe artere coronare (vezi capitolul 3). Definiția universală a infarctului miocardic clasifică, de asemenea, microembolii trombocite distale ca IM de tip 1. MI de tip 1 este paradigma clasică a SCA cu o cauză aterotrombotică pentru care terapia de reperfuzie precoce pentru STEMI și terapiile antitrombotice și evaluarea invazivă pentru NSTEMI și STEMI sunt de beneficii dovedite. Pacienții cu infarct miocardic de tip 1 pot avea boală coronariană epicardică subiacentă severă, dar CAD neobstructivă sau minimă poate fi găsită la angiografie la 5% până la 20% dintre pacienți, în special în rândul femeilor (vezi secțiunea despre Infarctul miocardic cu artere coronariene neobstructive).

Infarctul miocardic secundar unui dezechilibru ischemic (tipul 2)

Infarctul miocardic de tip 2 este definit ca un IM care apare ca urmare a unui dezechilibru între oferta și cererea de oxigen miocardic, la care contribuie o altă afecțiune decât CAD (vezi Figura 1-3). Infarctul miocardic de tip 2 poate apărea în contextul aterosclerozei

coronariene subiacente stabile, care are ca rezultat nepotrivirea cererii-aprovizionare numai în contextul unei cereri crescute de oxigen miocardic sau al unei eliberări reduse de oxigen. Exemplele includ IM în prezența hipertensiunii arteriale necontrolate, creșterea marcată a frecvenței cardiace cauzate de aritmie sau anemie severă. Alți contributori pot include insuficiența respiratorie, bradicardia și hipotensiunea arterială. Infarctul miocardic de tip 2 include, de asemenea, reducerea aportului de oxigen din sângele miocardic care rezultă din vasospasm coronarian, disfuncție endotelială sau coronariană.

embolie, precum și ischemia care apare la pacienții cu creșteri extreme ale necesarului miocardic de oxigen în absența anomaliilor coronariene recunoscute (vezi și secțiunea Infarctul miocardic în arterele coronare neobstructive). Etiologiile nonischemice ale leziunii miocardice cauzate de toxicitatea miocardică directă a substanțelor circulante în cadrul unei boli acute sau cardiomiopatie indusă de stres (miopatie Takotsubo) nu sunt ambele clasificate ca MI de tip 2, dar pot fi foarte greu de diferențiat de ischemia miocardică din cauza cererii miocardice crescute (tabelul miocardic).

Estimările proporției de infarct miocardic de tip 2 variază foarte mult de la 3,5% la 72%, în funcție de context și abordări ale categorizării diagnosticului. Printre pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilită și SCA recent, mai puțin de 5% din infarctele recurente par a fi de tip 2.15 Deși la pacienții spitalizați cu cTn crescut, proporția infarctului miocardic de tip 2 crește de la 10% la 30%, iar printre toți cei veniți la secția de urgență cărora li s-a evaluat cTn, proporția a fost raportată a fi de aproximativ 70% pentru inimă. au fost propuse frecvența, tensiunea arterială, hemoglobina și oxigenarea,17 nu există un standard de aur stabilit pentru MI de tip 2. Eforturile de stabilire a criteriilor rigide sunt probabil să nu reușească, deoarece severitatea necesității crescute de oxigen miocardic necesară pentru a provoca leziuni ischemice va varia substanțial în funcție de severitatea oricăror anomalii coronariene subiacente. De exemplu, o frecvență cardiacă de 110 bătăi/min poate provoca ischemie la un pacient cu boală coronariană principală stângă severă, dar alții pot tolera o frecvență cardiacă de 150 bătăi/min fără nicio ischemie. Prezența unei cauze clar identificabile (de exemplu, infecție sau modificarea acută a frecvenței cardiace sau a tensiunii arteriale) sau semne sau simptome situaționale pot fi toate folosite ca dovezi pentru o cauză de tip 2. Diagnosticarea imagistică coronariană poate să nu fie adecvată în multe cazuri, cum ar fi pacienții cu boli noncardiace severe, dar este adesea utilă atunci când este efectuată.

Puține studii au examinat prognosticul pe termen scurt și lung la pacienții cu infarct miocardic de tip 2. În rândul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilită și cu SCA anterioară, mortalitatea cardiovasculară asociată cu infarct miocardic tip 2 pare similară cu cea pentru infarct miocardic recurent de tip 1 (Figura 1-4).15 Mai mult, printre pacienții neselectați internați cu IM, pacienții cu infarct miocardic tip 2 par să aibă o supraviețuire pe termen lung mai proastă decât pacienții cu infarct miocardic tip 1 (Figura 1-5).17

Tip 1 - aterotrombotic ,

Tip 2 - „cerere” secundară

Tip 4a - legat de PCI]

Tip 4b - Tromboză de stent]

Tip 5 - legate de CABG j

Toate MI '

1 10 100

Raportul de risc pentru decesul cardiovascular

FIGURA 1-4 Prognosticul asociat cu infarctul miocardic (IM) clasificat de Sistemul Universal de Clasificare a MI. Datele provin de la 1218 IM noi sau recurente apărute într-un studiu clinic pe pacienți cu sindrom coronarian acut. Raportul de risc ajustat pentru decesul cardiovascular (CV) la 180 de zile în timpul urmăririi studiului prin definiția universală a subtipurilor de IM (tip 1: aterotrombotic spontan; tip 2: legat de cerere; tip 3: moarte cardiacă subită neașteptată; tip 4a: legat de intervenția coronariană percutanată [PCI]; tip 4b: tromboză coronariană și de tip stent [CAG]; legate). Referent pentru IM de tip 5 a fost cohorta de pacienți care au suferit CABG, dar nu au avut un Ml în timpul urmăririi. Analizele au fost ajustate pentru indicatorii de risc cunoscuți de vârstă, sex, diabet, hipertensiune arterială, dislipidemie, funcție renală, insuficiență cardiacă anterioară, IM anterior, grup de randomizare, severitatea bolii coronariene la angiografia index și sindromul de prezentare (angină instabilă, IM fără supradenivelare ST sau IM cu supradenivelare). (De la Bonaca MP, Wivioff SD, Braunwald E, ef al: American College of Cardiology/American Hearf Association/European Society of Cardiology/World Heart Federafion definiția universală a sistemului de clasificare a infarctului miocardic și a riscului de surditate cardiovasculară: observații din TRITON-TIMI 38 în studiile clinice de îmbunătățire a studiilor clinice). Opfimizing Plafelef Inhibition Wifh Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarct 38 Circulation 125:577-583, 2012.)

Această observație poate fi explicată prin vârsta în general mai înaintată și numărul mai mare de afecțiuni medicale comorbide în populația cu infarct miocardic de tip 2, precum și prezența frecventă a unei boli acute noncardiace care contribuie la apariția ischemiei. În general, managementul IM de tip 2 ar trebui să fie îndreptat către contributorii de bază la o nepotrivire între cerere și ofertă. Datorită prognosticului prost al pacienților cu infarct miocardic de tip 2, stratificarea riscului cardiovascular pe termen lung este adesea adecvată odată ce o boală primară noncardică este tratată.

Moarte cardiacă cauzată de infarct miocardic (tip 3)

În unele cazuri, pacienții cu simptome care sugerează ischemie miocardică însoțite de presupuse noi modificări ECG ischemice sau de un nou bloc de ramură stângă (LBBB) pot

suferi moarte subită înainte ca probele de sânge pentru biomarkeri să poată fi obținute sau înainte de circulația cardiacă.

biomarkerii devin mari. În astfel de cazuri de prezentare cu caracteristici clinice de ischemie miocardică sau presupuse noi modificări ischemice ECG, pacienții trebuie clasificați ca având un IM fatal, chiar și în absența biomarkerilor cardiaci diagnostici.

Infarctul miocardic asociat cu procedurile de revascularizare (tipurile 4 și 5)

Leziunea miocardică sau infarctul periprocedural poate apărea în timpul revascularizării mecanice, fie prin intervenție coronariană percutanată (IPC) (tip 4), fie prin bypass coronarian (CABG) (tip 5). MI legate de PCI sunt clasificate în continuare ca IM periprocedural (tip 4a) și tromboză de stent (tip 4b). IM-urile legate de PCI și CABG sunt definite în mod arbitrar de praguri specifice de deasupra URL-ului (vezi Tabelul 1-2) împreună cu fie dovezi de ischemie, pierdere demonstrată a miocardului, fie complicații clinice evidente. Valorile crescute ale cTn care nu îndeplinesc aceste praguri pot fi evidente după procedurile de revascularizare sau pot apărea în absența unor dovezi clare de ischemie. Comitetul Universal MI a concluzionat că este probabil ca limitarea unei astfel de leziuni să fie optimă; cu toate acestea, în absența complicațiilor procedurale evidente, nu a fost definit în mod concludent un prag specific pentru o creștere asimptomatică a cTn sau CK-MB circulant care este asociată cu rezultate clinice mai proaste.6

Semnificația clinică a leziunii miocardice periprocedurale este controversată și a condus la dezvoltarea de mai multe definiții alternative pentru tipurile 4 și 5 de IM de către diverși factori interesați.18 Este interpretarea noastră a dovezilor disponibile că există un gradient crescând de risc asociat cu creșterea concentrațiilor de CK-MB sau cTn după procedurile de revascularizare coronariană; cu toate acestea, riscul de mortalitate asociat, în special pentru IM de tip 4a, deși măsurabil, este mai mic decât cel pentru IM spontan (tip 1) (vezi Figura 1-4). Parțial, controversa provine din datele aparent contradictorii din studiile observaționale în care unele nu au arătat nicio asociere cu rezultate adverse la pacienții cu creșterea biomarkerului post-PCI (vezi capitolul 23). Cu toate acestea, este probabil ca riscul asociat cu leziuni periprocedurale să varieze în funcție de situație (de exemplu, PCI electivă în comparație cu PCI primară în STEMI). În plus, discriminarea noilor leziuni periprocedurale de la concentrațiile crescute de preprocedura cTn sau CK-MB, dacă acestea sunt cauzate de un IM prezent sau de o boală cardiacă structurală cronică, este complicată și esențială pentru estimarea cu precizie a riscului asociat cu MI de tip 4 și 5.

Definițiile care încorporează criterii pentru creșteri dinamice, care sunt clar separate de leziunea miocardică anterioară procedurii și care utilizează praguri mai mari ale biomarkerilor pentru diagnosticul IM, par să îmbunătățească specificitatea și să aibă o asociere cu mortalitatea cardiovasculară19-20 În ciuda controverselor, opinia consensuală a comisiilor care participă la elaborarea ghidurilor profesionale este asociată cu definiția și/sau dovada clinică persistentă (de ex. ST-modificări, simptome sau pierderea angiografică a fluxului într-un vas sau ramură majoră), creșterea cTn sau CK-MB stabilește

diagnosticul de IM periprocedural; cu toate acestea, criteriile pentru creșterea biomarkerului diferă între aceste definiții recomandate.6,21,22

Tratamentul IM periprocedural depinde de cauza care stau la baza. De exemplu, cu tromboza acută a stentului, re-dilatarea imediată a ocluziei cu sau fără stentare este foarte eficientă în reducerea dimensiunii infarctului. Disecția și ocluzia ramurilor laterale pot fi tratate cu dilatarea și stentarea leziunilor ocluzive. În cele mai multe cazuri, o leziune miocardică periprocedurală este silentioasă și nu este detectată în timpul procedurii, dar este recunoscută ulterior. Ghidurile terapeutice specifice pentru astfel de pacienți nu au fost elaborate.

Clasificare după mărimea infarctului miocardic

Pe lângă clasificarea după tipul de IM, Sistemul Universal de Clasificare a Definiției a propus și categorii de mărime a IM pe baza concentrației de vârf a biomarkerului cardiac (preferabil cTn).6 Datele care utilizează atât scintigrafie, cât și rezonanță magnetică cardiacă (CMR) sugerează că valorile maxime ale cTn se corelează bine cu dimensiunea infarctului determinată din abordările imagistice. În ceea ce privește CK-MB, corelația dintre dimensiunea cTn și Ml prin CMR este mai puțin puternică în NSTEMI decât în STEMI. Cu toate acestea, intervalele de corelație sunt bune (0,8-0,93) și sunt mai bune decât corelațiile raportate pentru CK-MB. Clinicienii ar trebui să recunoască faptul că, din cauza sensibilității îmbunătățite a cTn (comparativ cu CK-MB), creșterile față de URL diferă între cTn și CK-MB în ceea ce privește dimensiunea infarctului reflectat (adică, o creștere de două ori a cTn reflectă o cantitate substanțial mai mică de necroză decât o creștere de două ori a CK-MB). Relația relativă dintre cei doi biomarkeri va diferi între fiecare analiză. Ca o aproximare, într-un studiu comparativ al cTn și CK-MB bazat pe prognostic, mai degrabă decât pe imagistica dimensiunii infarctului, o creștere de 3 ori a CK-MB a fost echivalentă ca frecvență și riscul de mortalitate la un an cu o creștere de 60 de ori a cTn. creșteri peste URL-ul la pacienții cu un sindrom clinic compatibil cu ischemia miocardică (Figura 1-6).

Infarctul miocardic în cadrul arterelor coronariene neobstructive

Până la 20% (în medie aproximativ 6%) dintre participanții în registrele pacienților cu diagnostic clinic de IM nu au nicio dovadă de ateroscleroză coronariană epicardică obstructivă la angiografia coronariană.23 Astfel de pacienți cu suspiciune de infarct miocardic cu artere coronare neobstructive (MINOCA) sunt foarte greu de discriminat de pacienții cu mecanisme miocardice neischemice de injurie acute. Într-o meta-analiză a 28 de studii, pacienții cu MINOCA au avut mai multe șanse să fie mai tineri și de sex feminin și mai puțin probabil să aibă dislipidemie decât pacienții cu ateroscleroză coronariană critică. Alte anomalii coronariene sunt moderat prevalente în această populație. Dintre 402 pacienți cu MiNoCA, 28% au avut vasospasm coronarian inductibil. CMR printre 1801 de pacienți cu suspectare de MINOCA a evidențiat hiperintensificare întârziată în concordanță cu IM în 24% și caracteristici ale miocarditei în 33%, ilustrând suprapunerea clinică dificilă între pacienții cu probabil IM de tip 2 și cei cu alte cauze de leziuni miocardice. suspectat de MINOCA (vezi capitolul 6 și capitolul 33). În general, prognosticul pacienților cu MINOCA

este mai favorabil decât cel al pacienților cu boală coronariană obstructivă, dar mai puțin în comparație cu indivizii fără boală cardiacă sau cu pacienții cu dureri toracice fără MI.23 Din cauza contribuitorilor eterogene la MINOCA, nu există încă algoritmi bine definiți pentru tratament.

REZUMAT

Terminologia și epidemiologia care descrie boala cardiacă ischemică instabilă continuă să evolueze. Nomenclatura actuală și-a schimbat atenția către alinierea cu liniile discrete de management clinic. Termenul ACS captează spectrul anginei instabile, NSTEMI și STEMI. Deși ghidurile prezente rămân tăcute cu privire la această problemă, suntem în favoarea rezervării termenului ACS pentru sindroamele ischemice instabile de cauze aterotrombotice pentru a diferenția pacienții cu tromboză acută de grupul mare, din ce în ce mai recunoscut, de pacienți cu ischemie și infarct nontrombotice, în principal legate de cerere (vezi Figura 1-1).

Clasificarea inițială a pacientului cu suspiciune de SCA trebuie făcută pe baza ECG pentru a identifica pacienții cu STEMI care sunt candidați pentru terapia de reperfuzie imediată. Printre pacienții cu NSTE-ACS, apariția testelor mai sensibile pentru cTn a schimbat epidemiologia, astfel încât proporția de pacienți cu NSTE-ACS care au leziuni miocardice demonstrabile și, prin urmare, sunt clasificați ca NSTEMI mai degrabă decât UA, a crescut constant. În opinia noastră, atunci când se aplică teste de înaltă sensibilitate pentru cTn, este o proporție extrem de mică de pacienți cu simptome ischemice instabile care nu manifestă cel puțin cantități mici de leziuni miocardice și, din acest motiv, UA a aproape dispărut. Deoarece distincția dintre UA și NSTEMI a devenit foarte dependentă de testul special utilizat pentru detectarea cTn, termenul UA are o ambiguitate tot mai mare și înseamnă lucruri diferite pentru diferiți oameni. Odată cu această schimbare, epidemiologia SCA a făcut un cerc complet înainte de anii 1930, când au fost recunoscute două manifestări principale ale bolii cardiace ischemice simptomatice: SIHD și MI acut.

Din cauza unei creșteri însoțitoare a eterogenității pacienților cu IM, a devenit și mai important să se clasifice fiecare IM. La fel de important, IM trebuie să fie diferențiat de leziunile miocardice cauzate în primul rând de cauze neischemice, cadru în care susținem să fie descriptiv din motive de claritate clinică (de exemplu, „leziune miocardică cauzată de insuficiență cardiacă decompensată” sau „leziune miocardică cauzată de miocardită”). Clasificarea infarctului miocardic pe baza situației și a patologiei subiacente suspectate, așa cum este surprinsă de sistemul de clasificare a Definiției universale a infarctului miocardic, este un pas important către definirea căilor raționale pentru tratamentul infarctului miocardic.

grup variat de pacienţi cu IM întâlniţi în practica clinică. Un diagnostic de „IM acut” nu mai este suficient; în schimb, de exemplu, un diagnostic de „NSTEMI de tip 2 în cadrul hipertensiunii arteriale necontrolate” este substanţial mai util pentru a formula un plan de tratament şi a comunica cu colegii.

Referințe clasice

Heberden W: Comentarii despre istoria și vindecarea bolilor, Londra: Tipărit pentru T Payne, MewsGate; 1802.

Herrick JB: O scurtă istorie a cardiologiei. Springfield, MA: Charles C. Thomas; 1942.

Herrick J: Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteres, Transactions of the American Association of Physicians 27:100-116, 1912.

Levine SA: Tromboza coronariană: diferitele sale caracteristici clinice, Baltimore, 1929, The Williams & Wilkins Company.

Obrastzow WP, Straschesko ND: Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens, Z Klin Med71:116-132, 1910.

Referințe

Nabel EG, Braunwald E: A tale of coronary artery disease and myocardial infarct, N Engl J Med 366:54-63, 2012.

Falk E, Nakano M, Bentzon JF și colab.: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view, Eur Heart J 34:719-728, 2013.

Braunwald E, Morrow DA: Angina instabilă: este timpul pentru un recviem? (Circulation 127:2452-2457, 2013.

Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K și colab.: Definiția Organizației Mondiale a Sănătății a infarctului miocardic: revizuire 2008-09, International J Epidemiology 40:139-146, 2011.

Morrow DA: Clinical application of sensitive troponin assays, N Engl J Med 361:913-915, 2009.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic, Eur Heart J 33:2551-2567, 2012.

Christenson RH, Bunk DM, Schimmel H, et al.: Punct: simplu, standardizarea troponinei cardiace I este complicată, Clin Chem 58:165-168, 2012.

Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B și colab.: Nivelurile troponinei I specifice cardiace pentru a prezice riscul de mortalitate la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 335:1342-1349, 1996.

Collinson PO, van Dieijen-Visser MP, Pulkki K, et al.: Medicină de laborator bazată pe dovezi: cât de bine respectă laboratoarele recomandările și liniile directoare? Studiul Cardiac Marker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE), Clin Chem 58:305-306, 2012.

McKeeman GC, Auld PW: Un studiu național privind testarea troponinei și recomandări pentru o practică îmbunătățită, Ann Clin Biochem 52 (Pt 5): 527-542, 2015.

Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al.: Evaluarea prospectivă a implicațiilor prognostice ale performanței îmbunătățite a testului cu un test sensibil pentru troponina cardiacă I, J Am Coll Cardiol 55:2118-2124, 2010.

Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E și colab.: Detectarea leziunii miocardice la pacienții cu angină instabilă folosind un nou test de troponină cardiacă cu nanoparticule I: observații din procesul PROTECT-TIMI 30, Am Heart J 158:386-391, 2009.

Bonaca MP, O'Malley RG, Murphy SA, et al.: Performanța prognostică a unui test de înaltă sensibilitate pentru troponina cardiacă I după sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: Analiză din MERLIN-TIMI 36, European Heart Journal Acute Cardiovasc Care 4:431-440, 2015.

Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, și colab.: A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease, N Engl J Med 361:2538-2547, 2009.

Morrow DA, Wiviott SD, White HD și colab.: Efectul noului thienopyridine prasugrel comparativ cu clopidogrel asupra infarctului miocardic spontan și procedural în Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Tromboliza: o aplicare a sistemului de clasificare universală în definiția Myo38. de infarct miocardic, Circulation 119:2758-2764, 2009.

Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE și colab.: Infarct miocardic de tip 2 de tip oferta/cerere: ar trebui să acordăm mai multă atenție? J Am Coll Cardiol 63:2079-2087, 2014.

Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S și colab.: Clasificarea infarctului miocardic: frecvența și caracteristicile infarctului miocardic de tip 2, Am J Med 126:789-797, 2013.

White H: Avatar of the universal definition of periprocedural myocardial infarct, J Am Coll Cardiol 62:1571-1574, 2013.

Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E și colab.: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation definiția universală a sistemului de clasificare a infarctului miocardic și a riscului de deces cardiovascular: observații din studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Plateles Outfitness). Prasugrel-Trombolysis in Myocardial Infarct 38), C'irculation 125:577583, 2012.

Tricoci P, Leonardi S, White J și colab.: Troponina cardiacă după intervenția coronariană percutanată și mortalitatea la 1 an în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST folosind evaluarea sistematică a tendințelor biomarkerilor, J Am Coll Cardiol 62:242-251, 2013.

Moussa ID, Klein LW, Shah B și colab.: Considerarea unei noi definiții a infarctului miocardic relevant clinic după revascularizarea coronariană: un document de consens de experți de la Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare (SCAI), J Am Coll Cardiol 62:15631570, 2013.

Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, și colab.: Definiții actualizate standardizate ale obiectivelor pentru implantarea valvei aortice transcateter: documentul de consens Valve Academic Research Consortium-2, J Thorac Cardiovasc Surg 145:6-23, 2013.

Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, și colab.: Revizuirea sistematică a pacienților care prezintă suspiciune de infarct miocardic și artere coronare neobstructive, Circulation 131:861-870, 2015.

Epidemiologie în evoluție globală, istorie naturală și tendințe de tratament ale infarctului miocardic

Thomas A. Gaziano și J. Michael Gaziano

INTRODUCERE

Boala cardiovasculară (BCV) a fost cea mai importantă cauză de deces la nivel mondial în 2013, când a fost responsabilă pentru 17 milioane de decese și pierderea a 329 de milioane de ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY). IHD, măsurată de proiectul Global Burden of Disease, este determinată în principal de infarctul miocardic acut (IM) și, într-o măsură mai mică, de angină pectorală. În ultimele două decenii, în timp ce mortalitatea IHD standardizată pe vârstă în majoritatea regiunilor lumii a scăzut2,3, povara globală a IHD a crescut cu 29 de milioane de DALY (reprezentând o creștere de 29%), datorită în mare parte creșterii populației generale și îmbătrânirii populației.

Acest capitol prezintă o trecere în revistă a poverii globale a IHD, cu accent pe țările cu venituri mici și medii (LMIC). De asemenea, sunt luate în considerare tendințele în managementul IM acut. În încheierea capitolului este o discuție despre provocările pe care IHD le prezintă comunității globale și soluțiile care pot ajuta la reducerea morbidității și mortalității IHD.

Surse de date

Datele privind mortalitatea și DALY provin din Studiul Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD), care a obținut și analizat date despre mortalitate pentru 187 de țări din 1980 până în 2010,2-4-5 și baza de date despre mortalitate a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). metodologia de codificare a deceselor variază la nivel global, ceea ce poate duce la o clasificare greșită semnificativă.7 Banca Mondială a împărțit lumea în șapte regiuni: o regiune formată din țări cu venituri mari (HIC) și șase regiuni geografice formate din țări cu venituri mici și medii (LMIC). Informațiile despre indicii demografici și sociali prezentați aici provin din Indicatorii de dezvoltare mondială (WDI) ai Băncii Mondiale, iar datele privind venitul național brut (VNB) pe cap de locuitor au fost obținute folosind metoda Atlas în dolari SUA (USD) 2011.

MORTALITATEA SI MORBIDITATEA DATORITA INFARCTULUI MIOCARDICII

Ratele de deces prin IHD ajustate în funcție de vârstă în HIC sunt în scădere; cu toate acestea, sarcina mare actuală a IHD este în primul rând consecința deceselor în rândul a 85% din populația lumii care trăiește în LMIC (Figura 2-1). La nivel global, între 1990 și 2010, rata mortalității ajustată în funcție de vârstă a scăzut cu 21% de la 131/100.000 la 106/100.000, dar numărul deceselor asociate cu IHD este în creștere. În aceeași perioadă, numărul deceselor a crescut cu 35%. Aproximativ o treime din creșterea DALY atribuibile IHD se datorează îmbătrânirii populației mondiale, iar alte 22% se datorează creșterii populației.3 La nivel global, incidența IM acut a scăzut în perioada 1990-2010, scăzând de la 222,7/100.000 la 195,03/00 pentru bărbați. 136,3/100.000 până la 115,0/100.000 pentru femei (Figura 2-2). Cele mai mari scăderi au avut loc în HIC, cu doar scăderi modeste în LMIC, în timp ce creșteri ale incidenței infarctului miocardic acut au fost observate în Europa de Est (Figura 2-3). În ciuda unei scăderi semnificative a deceselor prin IHD ajustate

în funcție de vârstă, DALY pierdute din cauza IHD au scăzut doar marginal, cu 0,6%, de la 1895/100.000 la 1884/100.000,5

Reducerea mortalității prin IM pare să fie rezultatul unei reduceri atât a incidenței IM ajustată în funcție de vârstă, cât și a ratei mortalității. Într-un studiu al celor patru comunități din Studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) din Statele Unite, ratele mortalității atât în spital, cât și în afara spitalului au scăzut.8 În perioada 1987-2008, incidența IM ajustată în funcție de vârstă a scăzut la bărbații albi și negri și la femei, dar cu rate diferite. Ajustate pentru biomarkeri, ratele de declin au fost de 4,3%, 3,8%, 2,9% și 1,5% în rândul bărbaților albi, femeilor albe, femeilor de culoare și, respectiv, bărbaților de culoare. Decesele în spital ajustate în funcție de vârstă au scăzut anual cu o medie de 7,2% pentru bărbați și 6,9% pentru femei, cele mai multe reduceri venind în ultimii ani (1997-2008) comparativ cu perioada anterioară (1987-1996). Mortalitatea în afara spitalului a scăzut, de asemenea, cu 4,9% și 3,7% pe an pentru bărbați și, respectiv, femei. Sistemul de asistență medicală Kaiser Permanente Northern California a raportat o scădere cu 24% a incidenței infarctului miocardic din 1999 până în 2008.9 Această reducere a fost determinată aproape în întregime de reducerile IM cu elevație ST (STEMI) de la 133 la 100.000 de ani-persoană.

în 1999 la 50 la 100.000 persoane-ani în 2008 (Figura 2-4). Mortalitatea la treizeci de zile a scăzut, de asemenea, cu o cotă de 0,76 comparativ cu ratele din 2008 cu cele din 1999. Într-o perioadă similară de timp în zona Worcestor, Massachusetts, incidența STEMI a scăzut cu aproape 50%, fără o schimbare semnificativă în cea a IM fără elevație ST (NSTEMI).10 În Anglia, reducerea mortalității prin IM pare să fie împărțită între reducerea incidenței IM și a ratei de letalitate. 4,2% anual, respectiv pentru bărbați și femei, iar incidența IM a scăzut cu 4,8% și, respectiv, 4,5% pentru bărbați și femei. În mod similar, pe o perioadă de 25 de ani (1984 până în 2008), într-un studiu danez amplu, pe mai mult de 234.000 de pacienți cu infarct miocardic pentru prima dată, incidența infarctului miocardic a scăzut cu 48% și, respectiv, 37% pentru bărbați și, respectiv, cu 37%, iar mortalitatea la 30 de zile a scăzut cu mai mult de 50% atât la bărbați, cât și la femei (figura 21-2).

Pe lângă scăderea incidenței și a ratelor de letalitate de-a lungul ultimelor decenii, morbiditatea asociată cu IM sa schimbat și ea. De exemplu, pacienții cu IM din Olmsted County, Minnesota, au prezentat o severitate mai mică a insuficienței cardiace, în ciuda afecțiunilor mai comorbide.13 În plus, incidența insuficienței cardiace (IC) care se dezvoltă atât precoce (în decurs de 7 zile de la IM) cât și tardivă (8 zile până la 5 ani mai târziu) a scăzut dramatic cu 5,7% și, respectiv, 5,8%, în termeni absoluti90, comparativ cu intervalul de timp91919. cu 2004 până în 2010

Australia

Chile

Republica Cehă

Finlanda

Italia

Japonia

Mexic

Rusia

Ucraina

Media Statelor
Unite

FIGURA 2-3 Rata de mortalitate standardizată în funcție de vârstă la 100.000 de locuitori pentru boala cardiacă ischemică la bărbați și femei la 10 reprezentanți selectați

țări, 1980 până în 2012. (Din Ali MK, și colab.: Health Aff (Millwood) 34:1444-1455, 2105. Copyright Project HOPE—The People to People Health Foundation, Inc.)

0

1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002020202020204 2007 2008

An

FIGURA 2-5 Mortalitatea standardizată la 30 de zile și la 31 la 365 de zile după prima spitalizare pentru infarct miocardic în rândul bărbaților și femeilor danezi între 1984 și 2008. impactul prognostic al sexului și al comorbidității: un studiu de cohortă danez la nivel național BMJ 344:e356, 2012.)

(vezi capitolul 25). Întregul declin a fost explicat de o frecvență scăzută a IC asociată cu fracția de ejecție redusă, deoarece nu a fost observată nicio scădere a riscului de IC cu fracția de ejecție păstrată după IM. O scădere similară a IC în timpul admiterii indicelui pentru IM a fost observată și în Worcester, Massachusetts, după 1991.14

VARIAȚIE ÎN POVARĂ GLOBALĂ

DE CARDIACA ISCHEMICĂ

Deși tendințele globale arată o sarcină mai mare a IHD în țările cu LMIC în comparație cu HIC, variația semnificativă a poverii IHD este evidentă în cele șase regiuni LMIC și între țări

dintr-o anumită regiune sau categorie de venit a Băncii Mondiale. În continuare sunt descrise acele variații regionale ale incidenței și poverii MI acut.

Țări cu venituri mari

Pentru studiul GBD 2010, HIC-urile au fost împărțite în cinci regiuni: Asia Pacific, venituri mari; Europa, de Vest; Australasia; America de Nord, venituri mari; și America Latină, de Sud. În rândul bărbaților în 2010, regiunile de la cel mai mare la cel mai scăzut în ceea ce privește incidența IM la 100.000 au fost America Latină, Sudul (194,47), America de Nord (191,28), Europa de Vest (191,04), Australasia (185,21) și Asia Pacific, cu venituri mari (106,84). În rândul femeilor, ratele de incidență a infarctului miocardic au fost mai mici, cu rata la 100.000 de femei în fiecare regiune: America Latină, Sudul (95,15), America de Nord (98,91), Europa de Vest (88,24), Australasia (93,61) și Asia Pacific, venituri mari (50,77). În toate regiunile raportul bărbat-femeie a fost de aproximativ 2:1 (Figura 2-6). Toate aceste regiuni au înregistrat scăderi de aproximativ 22% (Asia Pacific) la 40% (Europa, Vest) față de ratele din 1990. Pierderea standardizată în funcție de vârstă în DALY atribuite IHD a scăzut, Japonia, Coreea de Sud și Franța raportând cele mai mici DALY pierdute în rândul țărilor cu venituri mari.15

Țări cu venituri mici și medii

Asia de Est și Pacific

În 1990, IHD a fost a patra cauză majoră de deces în regiunea Asiei de Est și Pacific (EAP), dar până în 2010, a fost cauza principală. Incidența IM a variat între subregiunile EAP în

FIGURA 2-6 Variația incidenței infarctului miocardic acut (IM) la 100.000 de populație stratificată după sex. (Din Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH și colab.: Variații în sarcina bolilor cardiace ischemice în funcție de vârstă, țară și venit: studiul The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010. Global Heart 9[1]:91-99, 2014.)

2010, variind de la cel mai mare, la 212/100.000 de bărbați în Oceania, la 167/100.000 de bărbați în Asia de Sud-Est, și cel mai scăzut la 133/100.000 de bărbați în Asia de Est. Ratele au scăzut ușor cu aproximativ 10% în Oceania și Asia de Sud-Est și au rămas similare cu cele raportate în 1990 în Asia de Est. Pentru femei, ca și în HIC, incidența generală a fost mai mică decât la bărbați. Ratele de MI/100.000 de femei au fost 130, 101 și 78 pentru Oceania, Asia de Sud-Est și, respectiv, Asia de Est. Femeile din Asia de Sud-Est au înregistrat o scădere cu 20%, iar femeile din Asia de Est au înregistrat doar scăderi ușoare ale ratelor de incidență. Femeile din Oceania au înregistrat o creștere ușoară în comparație cu 1990.15 În plus, BCV reprezintă cea mai mare proporție de DALY pierdute în regiune, cu 26 de milioane pierdute în Asia de Sud-Est și 67 milioane pierdute în Asia de Est.2

Europa Centrală și de Est și Asia Centrală

Cea mai mare rată a mortalității prin BCV apare în această regiune și a fost de 866/100.000 în Europa de Est și 604/100.000 în Europa Centrală. 15a După cum sa văzut în alte regiuni, numărul de decese legate de BCV variază de la o țară la alta. În Ucraina, Bulgaria, Belarus și Rusia, ratele BCV au atins un nivel alarmant de 800/100.000 pentru bărbați.16 De asemenea, ca și în alte regiuni, cea mai mare componentă a mortalității BCV este infarctul miocardic acut. Incidența IM este cea mai mare din lume, cu 410/100.000 de bărbați în Europa de Est, urmată de 341/100.000 de bărbați în Asia Centrală și 265/100.000 de bărbați în Europa Centrală. Ratele pentru bărbați au crescut cu 16% în Europa de Est, au crescut ușor în Asia Centrală și au scăzut cu 30% în Europa Centrală. Ratele de incidență la 100.000 de femei au fost 199, 189 și 138 pentru Europa de Est, Asia Centrală și, respectiv, Europa Centrală. La fel ca și bărbații, femeile din Europa Centrală au demonstrat o scădere mare cu 25% a incidenței, cu o creștere de 10% în Europa de Est și o scădere minimă de 3% în Asia Centrală.

America Latină și Caraibe

Regiunea America Latină și Caraibe (LAM) are o povară mare de BCV17; în 2010, BCV a fost responsabilă pentru 29% din toate decesele, iar IHD a fost principala cauză a pierderii DALY, reprezentând o creștere de 36% față de ratele din 199018. Ratele de incidență a IM în 2010 au fost similare la 100.000 de bărbați în America Centrală (198), America Latină tropicală și America Latină (2005) considerabil mai mică Subregiune andină (149). Scăderea incidenței în această regiune a variat de la aproape 20% în America Latină tropicală la doar aproximativ 7,5% în America Centrală. Pentru femei, rata din Caraibe a fost cea mai mare cu 140/100.000, în comparație cu 124/100.000, 119/100.000 și, respectiv, 102/100.000 pentru America Centrală, America Latină tropicală și subregiunea andină. Scăderile au fost similare cu cele pentru bărbați din întreaga regiune, comparativ cu datele din 1990.

Africa de Nord și Orientul Mijlociu

În 2010, IHD a reprezentat 93 de decese la 100.000 de locuitori, reprezentând o creștere cu 15% a ratelor de mortalitate prin IHD. Pe lângă creșterea mortalității, BCV și IHD au fost responsabile pentru 17,2 milioane și, respectiv, 6,8 milioane DALY pierdute. Datele individuale de țară arată că 12 din cele 19 țări din Africa de Nord și Orientul Mijlociu sunt clasate în primele 50 de țări din întreaga lume pentru ratele de mortalitate prin IHD ajustate în funcție de vârstă. În general, regiunea a avut o rată de incidență a IM de 257/100.000 de bărbați și 153/100.000 de femei în 2010. Aceste rate au reprezentat scăderi de 20% și, respectiv, 15% pentru bărbați și femei din 1990.

Asia de Sud

BCV reprezintă 20% din toate decesele din Regiunea Asia de Sud (SAR), dintre care IHD este responsabilă pentru mai mult de 50%. În 2010, IHD a fost responsabilă pentru 1,8 milioane de decese, sau 10,6% din toate decesele. Pe lângă mortalitate, BCV a fost responsabilă

pentru 60,5 milioane de DALY pierdute în 2010. India, cu o populație de 1,2 miliarde, este cea mai mare țară din această regiune și are o povară extrem de mare de IHD. În 1990, 1,18 milioane de oameni au murit din cauza IHD; aceasta a crescut la 2,03 milioane în 2010 și se estimează că BCV reprezintă 25% din decesele din India. Asia de Sud are a treia cea mai mare incidență a IM din toate regiunile, cu 245/100.000 la bărbați și 155/100.000 la femei. Femeile au înregistrat o scădere de aproximativ 8%, în timp ce rata bărbaților a scăzut cu puțin peste 3% comparativ cu ratele din 1990.

Africa Subsahariană

Dintre toate subregiunile din Africa sub-sahariană, Africa de Sud are cel mai mare număr de decese cauzate de BCV, în prezent la 13%; în Africa de Vest, BCV reprezintă 7,5% din toate decesele. În general, în Africa sub-sahariană, ratele mortalității sunt mai mici decât mediile globale, cu excepția Africii de Sud, unde ratele au crescut de la 129/100.000 la 136/100.000. Africa Subsahariană este împărțită în subregiuni Centrală, Est, Sud și Vest. Pentru bărbați, ratele de incidență a IM la 100.000 sunt 223, 172, 174 și, respectiv, 181. Pentru femei, ratele sunt 165, 139, 118 și, respectiv, 147. Atât pentru bărbați, cât și pentru femei din Africa de Vest și Centrală, nu a existat nicio schimbare, fie o creștere ușoară a incidenței IM comparativ cu ratele din 1990. Bărbații și femeile din estul și sudul Africii subsahariane au înregistrat scăderi ale incidenței infarctului miocardic cu aproximativ 10% față de ratele din 1990. Ca parte a Planului de acțiune global al OMS pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile 2013-2020, se estimează că o combinație de intervenții de sănătate rentabile, cu un cost de implementare de 1 USD pe cap de locuitor în țările cu venituri mici (LIC) și până la 3 USD pe cap de locuitor în HIC, ar putea ajuta la reducerea poverii bolilor cardiovasculare și diabetului în Africa19.

POVARA ECONOMICĂ A CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Povara economică a IHD este semnificativă și poate fi măsurată în cel puțin trei moduri: în primul rând, prin costurile financiare suportate în sistemul de sănătate și descrise în studiile „costul bolii"; în al doilea rând, prin studii microeconomice care evaluează impactul gospodăriei al evenimentelor de sănătate, cum ar fi IM; și, în al treilea rând, prin analize macroeconomice care evaluează productivitatea lucrătorilor sau pierderea creșterii economice din cauza pacienților individuali sau a îngrijitorilor acestora care sunt parțial sau complet șomeri ca urmare a bolii. Literatura de specialitate privind prima și a doua măsură în țările cu LMIC este rară și niciun studiu microeconomic publicat nu s-a concentrat exclusiv pe IHD. Multe LMIC nu dispun de planuri de asigurare extinse, iar planurile finanțate de guvern pot fi inadecvate, obligând oamenii să plătească din buzunar pentru serviciile de sănătate în situația acută, pentru medicamente și pentru îngrijirea de urmărire în ambulatoriu.20

Sunt disponibile relativ mai multe informații despre povara economică din perspectivă macroeconomică.21 LIMC-urile sunt mai devreme în tranziția epidemiologică, astfel încât IHD apare la o vârstă mai mică decât în HIC. În consecință, deși datele sunt limitate, povara macroeconomică pentru fiecare eveniment IHD este probabil să fie mai mare. În China,

costurile directe anuale ale CVD sunt estimate la peste 40 de miliarde de dolari, ceea ce se traduce în 4% din VNB-ul lor. În Africa de Sud, 25% din cheltuielile pentru îngrijirea sănătății sunt dedicate BCV. Relativ puține studii privind costul bolii au fost efectuate în alte regiuni ale lumii, dar sunt disponibile informații despre costurile asociate cu factorii de risc pentru IHD. La nivel global, costurile de îngrijire a sănătății legate de hipertensiune arterială au fost estimate la 370 de miliarde de dolari în 2001, o cifră uimitoare care a fost estimată să crească la 1 trilion de dolari în costuri directe și până la 4 trilioane de dolari pentru costurile indirecte până în 2011, sau aproape o dublare în decurs de un deceniu. Insuficiența cardiacă, cea mai frecventă sechelă a IHD, costă 108 miliarde USD anual.23-25

INTERVENȚII

Succesul în reducerea ratelor mortalității prin BCV depinde de strategiile îmbunătățite de prevenire primară și secundară (vezi capitolul 34). Aproximativ 25% până la 50% din reducerea mortalității asociate bolilor cardiovasculare este legată de tratamente, iar restul se datorează modificărilor factorilor de risc.26 Îmbunătățirile în îngrijirea acută reduc mortalitatea cazurilor, dar cresc și populația cronică de IHD care are nevoie de prevenție secundară. În continuare sunt luate în considerare intervențiile la nivel individual pentru gestionarea IM la nivel global și eficiența costurilor acestora (Tabelul 2-1).

Managementul acut

Mai mulți factori contribuie la gestionarea optimă a IM, începând cu calitatea îngrijirii prespitalicești disponibile celor care se confruntă cu simptome cardiace (vezi Capitolul 5). Deși literatura pe această temă pentru LMIC-uri este rară, un sondaj al liderilor de medicină de urgență din 13 LMIC-uri din Africa, Asia și America Latină a arătat că disponibilitatea transportului medical de urgență (de exemplu, ambulanțe) este limitată și ratele de utilizare sunt scăzute, în special în zonele rurale, în mare parte atribuite deficiențelor de finanțare și conducere administrativă.27. sisteme formale de transport medical de urgență în LMIC. Recunoscând proporția mare de persoane cu IM care mor înainte de a ajunge la spital, un studiu de modelare din China a estimat că chiar și utilizarea optimă a tratamentelor standard din spital ar avea un impact limitat asupra mortalității asociate cu IHD.

Managementul medical al IM a fost bine stabilit prin studii clinice și implică utilizarea aspirinei, beta-blocantelor, statinelor, blocantelor receptorilor angiotensinei (BRA) sau inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), alți agenți antiplachetari, fibrinolitice și anticoagulante (vezi capitolul 13). Disponibilitatea și respectarea ghidurilor clinice variază semnificativ în diferite regiuni ale lumii. O analiză retrospectivă a studiilor care au implicat 50.310 de pacienți cu STEMI din 63 de țări a arătat că rata de utilizare a aspirinei și a beta-blocantelor variază de la 75% la 95% în țările cu venituri medii. 4 țări), care au arătat că 68% până la 96% dintre pacienți au primit aspirină, beta-blocante, un inhibitor ECA și o statină.29-31 Mai multe țări au crescut utilizarea medicamentelor bazate pe dovezi, așa cum s-a observat în registrul extins GRACE2 la 31.982 de adulți din 25 de țări32 și în studiul pacienților cu sindrom coronariene (102) care gestionează un sindrom coronaric. un spital de îngrijire terțiară din Liban,33 care se poate datora măsurilor de

îmbunătățire a calității, așa cum se observă în studiul BRIDGE-ACS pe 1150 de pacienți din Brazilia.34 În ciuda disponibilității și

Epidemiologie și Fiziopatologia

TABELUL 2-1 Cost-eficacitatea intervențiilor la nivel individual

*VNB pe cap de locuitor, așa cum este definit de Banca Mondială: țări cu venituri mici: 1045 USD sau mai puțin; țări cu venituri medii: 1045 USD până la 12 746 USD; țări cu venituri mari: 12.746 USD sau mai mult. +ICER comparativ cu tratamentul actual.

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; CRT, terapia de sincronizare cardiacă; VNB, venit național brut; ICER, raportul cost-eficacitate incremental; ICD, cardioverter-defibrilator implantabil; I$, dolar internațional; IHD, cardiopatie ischemică; LY, an de viață; PCI, intervenție coronariană percutanată; QALY, an de viață ajustat în funcție de calitate; SK, streptokinaza; tPA, activator tisular de plasminogen..

Utilizarea dovedită a acestor medicamente, anumite grupuri de pacienți sunt mai puțin susceptibile de a primi terapie adecvată, așa cum s-a observat în rândul persoanelor cu un statut socio-economic inferior în Studiul CREATE Prospective Registry comparativ cu cei din studiul ACCESS31 și în rândul femeilor dintr-un studiu din 6 țări din Orientul Mijlociu,35 rezultând o mortalitate mai mare. Efectul pe care venitul îl poate avea asupra utilizării diferențiate a diferitelor tratamente precise și asupra timpului de utilizare, cum ar fi pentru fibrinolitice și tratamente secundare, se manifestă în relația dintre venitul național brut (VNB) și mortalitatea generală28 (Figura 2-7).

Cost-eficacitatea strategiilor de management acut

Cost-eficacitatea a patru strategii incrementale pentru tratamentul IM a fost evaluată: (1) aspirina; (2) aspirină și atenolol; (3) aspirină, atenolol și streptokinază; și (4) aspirină, atenolol și activator de plasminogen tisular (tPA). Costul incremental pe an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY) câștigat pentru combinația de aspirină plus un beta-blocant (strategia 2) a fost mai mic de 25 USD pentru toate cele 6 regiuni LMIC; costul per QALY câștigat pentru streptokinază a variat de la 630 USD la 730 USD, iar raportul cost-eficacitate incremental (ICER) pentru tPA a fost de aproximativ 16 000 USD/QALY câștigat, în comparație cu streptokinaza (vezi Capitolul 15). În plus,

FIGURA 2-7 Relația dintre venitul național brut (VNB) și rata mortalității la 30 de zile ca o funcție continuă a VNB. Liniile albastre și roșii reprezintă mortalitatea pe 30 de zile și, respectiv, intervalul de încredere de 95%. (Din Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D și colab.: Rezultatele pacienților din studiile clinice cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST în țările cu venituri naționale brute diferite. Eur Heart J27[5]:527-533, 2006.)

Modelarea recentă Markov a managementului medical optim al SCA în spital a arătat că utilizarea optimă a aspirinei, beta-blocantelor, inhibitorului ECA și a unei statine a avut un ICER de mai puțin de 3100,36 USD.

În plus față de schemele de medicație de mai sus, gestionarea IM poate necesita terapie de reperfuzie fie cu intervenție coronariană fibrinolitică, fie cu intervenție coronariană percutanată (ICP), a cărei utilizare variază în funcție de regiunea LMIC (vezi capitolul 15). În LMIC, fibrinoliticele sunt mai frecvent utilizate decât PCI, deși timpul până la inițierea terapiei fibrinolitice este mai lung decât la omologii lor cu VNB mai mare (4,3 ore față de 2,8 ore). Într-un studiu pe 13.591 de pacienți înscriși în spitalele Ministerului Sănătății din Registrul Național al Bolilor Cardiovasculare din Malaezia, utilizarea streptokinazei a fost mai frecventă în rândul minorităților (chinezi și indieni) decât în rândul malaezienilor locali, care aveau mai multe șanse de a face PCI. În Registrul Thai, Registrul Kerala ACS (cu sediul în India) și studiul Gulf RACE, aproximativ 40% până la 80% dintre pacienții cu STEMI au primit terapie fibrinolitică30-39-40 În mod remarcabil, în studiul ACCESS pe 11.731 de subiecți adulți din 19 țări cu MI, Orientul Mijlociu și aproximativ 40% din Africa, America Latină și 40% nu au confirmat. primiți PCI sau terapie fibrinolitică, ceea ce duce la o rată mai mare a mortalității.31 În Europa, PCI devine alegerea principală în majoritatea țărilor (vezi capitolul 17).41'42

În general, fibrinoliza cu streptokinază rămâne o strategie rentabilă în LMIC.26 Din studiile anterioare și din registrul GRACE32 este evident că utilizarea fibrinoliticelor și a PCI variază semnificativ. În cadrul adecvat al IM, s-a raportat că PCI este la fel de rentabilă ca și managementul medical36; cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua în continuare această constatare. În unele regiuni LMIC, utilizarea și calitatea îngrijirii PCI se îmbunătăţesc în ciuda mai multor bariere,43 în timp ce în alte ţări, cum ar fi India, tratamentul continuă să se bazeze pe fibrinolitice până când infrastructura bazată pe PCI, accesul la servicii și calitatea îngrijirii cardiace se îmbunătăţesc.44 Locuitorii mai multor LMIC pot locui în zone fără acces în timp util la o unitate PCI; analiza de simulare a unei populaţii ipotetice nonurbane din Canada a arătat că construirea unei noi instalaţii PCI este asociată cu un cost de 7478 USD/QALY câștigat în comparaţie cu transportul cu ambulanţă.44a Sunt necesare studii viitoare în LMIC-urile pentru a estima costurile asociate cu construirea de noi instalaţii.

În comparaţie cu rapoartele privind utilizarea fibrinoliticelor şi PCI, datele privind numărul de intervenţii chirurgicale cardiace efectuate şi rezultatele acestora sunt rare. Deşi CABG este o intervenţie eficientă din punct de vedere al costurilor în HIC, raportul său cost-eficacitate incremental în raport cu o combinaţie de patru medicamente - aspirina, beta-blocant, statină şi inhibitor ACE - poate fi atractiv pentru ţările cu venituri medii (24.040 USD până la 72.345 USD/QALY câştigat), dar poate fi disponibil doar pentru o proporţie mai mică a populaţiei45.

Independent de intervenţia utilizată, în mai multe cazuri, pacienţii pot necesita management într-o unitate de îngrijire coronariană (CCU), unde pot fi monitorizaţi îndeaproape. Atunci când sunt triizate în mod corespunzător, terapia intensivă cardiacă este rentabilă, în ciuda numărului de personal şi a dotărilor sporite, dar este posibil să nu fie la fel de disponibilă în toate regiunile LMIC.

Prevenirea secundară a infarctului miocardic

Strategiile de prevenire primară pentru BCV includ intervenţii la nivel de populaţie şi la nivel individual. Intervenţiile bazate pe populaţie sunt adesea direcţionate către încetarea consumului de tutun, reducerea consumului de sare alimentară şi acizi graşi trans şi creşterea activităţii fizice. Intervenţiile la nivel individual pentru prevenirea primară includ managementul colesterolului, hipertensiunii, obezităţii şi diabetului, precum şi programe de renunţare la fumat.

Strategiile de prevenire secundară pot profita de unele dintre aceste eforturi bazate pe populaţie, dar în general sunt mai concentrate pe intervenţii la nivel individual. În plus, este importantă revizuirea politicilor de sănătate guvernamentale regionale sau naţionale pentru a îmbunătăţi serviciile de îngrijire a bolilor cronice. Intervenţiile la nivel individual sunt de obicei ajutate de creşterea accesului şi aderării la medicamentele esenţiale pentru BCV, crescând

disponibilitatea resincronizării/defibrilaţiei cardiace

I apy (vezi capitolul 28) și creșterea accesului la și utilizarea reabilitării cardiace (vezi capitolul 34). În continuare sunt discutate câteva intervenții cheie la nivel de populație și individual.

Accesul la medicamentele esențiale pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare

Pe lângă managementul factorilor de risc, mai multe regimuri de medicație bazate pe dovezi sunt eficiente în prevenirea secundară a BCV. Astfel de regimuri includ aspirina, beta-blocante, inhibitori ACE/ARA, agenți de reducere a colesterolului (de exemplu, statine) și, mai recent, pilule combinate cu mai multe medicamente. Mai multe studii au arătat că utilizarea medicamentelor pentru prevenirea secundară variază semnificativ între regiunile LMIC, în ciuda includerii lor în Lista modelului OMS de medicamente esențiale. Studiul WHO-PREMISE în 10 LMIC a arătat că doar 81,2% dintre pacienții cu IHD li s-a prescris aspirina, 48,1% un beta-blocant, 39,8% un inhibitor ECA și 29,8% o statină. și, respectiv, un inhibitor ECA/ARA47. Cel mai recent studiu prospectiv PURE (153.996 de adulți în 3 HIC și 14 LMIC) a arătat că doar 25,8% au primit un medicament antiagregant plachetar, 20,4% un beta-blocant, 20,0% un inhibitor ECA/ARB, și este într-un interval de 164% dintr-un grup de state. semnificativ, totuși, cu HIC având mai mult de trei până la patru ori proporția de pacienți sub tratament adecvat, comparativ cu LIC (Figura 2-9). Rezultatele sunt și mai îngrijorătoare în India, unde un sondaj din 53 de sate a constatat că 14% dintre pacienți erau pe aspirină, 41% pe un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale și 5% pe un medicament pentru scăderea colesterolului.49 În sprijinul acestei constatări a fost un studiu observațional al utilizării statinelor în India, care a arătat că, deși utilizarea statinelor a crescut de-a lungul perioadei cu 820106% de pacienți. CHD erau pe statină.50

Mai mulți factori sunt responsabili pentru rata scăzută de utilizare a medicamentelor, inclusiv disponibilitatea și accesul inadecvat la medicamente la prețuri accesibile, numărul limitat de furnizori de servicii medicale și regimurile complicate de medicamente. În multe LMIC, costul unei luni de aprovizionare cu medicamente generice de prevenire secundară variază între 1,5 și 18,4 zile de salariu pentru lucrătorii guvernamentali, iar disponibilitatea medicamentelor cardiovasculare variază de la 25% în sectorul public la 60% în sectorul privat. 1995, care a obligat membrii Organizației Mondiale a Comerțului (OMC) să protejeze brevetele farmaceutice timp de 20 de ani de la momentul depunerii acestora.53 Declarația ulterioară de la Doha din 2003 a acordat națiunilor licențe obligatorii pentru a produce pe plan intern medicamente esențiale fără permisiunea deținătorului brevetului54, o tendință care părea să fi crescut doar până când Canada a eliberat licența55206. exporta medicamente generice către țările mai sărace55, ceea ce a contribuit la creșterea disponibilității acestora. Studii mai recente au arătat că, în perioada 2001-2011, medicamentele generice din sectorul privat din 19 LMIC (în America Latină, Orientul Mijlociu și Africa de Sud) au reprezentat aproximativ 70% până la 80% din cota de piață, care este mai mare decât în majoritatea țărilor europene.56

Majoritatea pacienților cu BCV ar trebui să primească mai multe medicamente, iar pentru a crește disponibilitatea acestor medicamente în LMIC, a fost dezvoltat conceptul de polipilulă, cu combinații de doze fixe de diferite medicamente cardiace, ca un posibil

mecanism de creștere a aderenței și disponibilității. crește gradul de utilizare a medicamentelor generice.60 În plus, o disponibilitate mai mare a profesioniștilor instruiți poate ajuta la îmbunătățirea accesului pacienților la medicamente.

Medicamentele sunt rentabile în tratamentul IM și în prevenirea secundară a IHD. Combinația de aspirină, inhibitor ECA, beta-blocant și o statină este rentabilă în LMIC și este asociată cu 300-400 USD/QALY câștigat, chiar și în absența unei polipilule.61'62

Aderența la medicamente

Aderența la medicație se referă la dacă pacienții iau sau nu medicamentele cu frecvența necesară și pe durata necesară; pacienții care au medicamente disponibile pentru cel puțin 80% din timp sunt considerați aderenți.63 Aproximativ 60% dintre persoanele (în diferite regiuni ale lumii) cărora li se prescriu medicamente prezintă o aderență adecvată.64-65 Studiul PURE a observat cea mai scăzută utilizare a medicamentelor în LIC, posibil din cauza disponibilității și a aderenței slabe a medicamentelor. la o reducere de 17,8% a costurilor între grupurile cu aderență ridicată și scăzută66 și este asociată cu rate mai scăzute ale mortalității, așa cum sa observat în Registrul internațional REACH.67

Datele privind intervențiile pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente sunt limitate. Cercetări recente sugerează că reducerea cheltuielilor din buzunar, managementul mai bun al cazurilor, educarea pacienților cu suport comportamental, mesajele de pe telefonul mobil, sprijinul prin ghiduri mai ample și politicile de reglementare și de comunicare pot îmbunătăți aderarea la medicamente. planurile care vizau pacienții cu risc ridicat, ofereau programe de wellness și puneau la dispoziție aceste beneficii pentru medicamentele comandate prin poștă au fost asociate cu o aderență mai mare la medicamente cu 4% până la 5%.50 Deși aceste studii sunt promițătoare, cercetările viitoare vor dezvălui dacă aceste modele pot fi replicate cu succes în LMIC-urile.

Așa-numita polipilulă este o intervenție posibilă pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente. Un studiu controlat randomizat cu participanți în 2004 în India și Europa a arătat că utilizarea unei polipilule (conținând aspirină, statină și doi agenți de scădere a tensiunii arteriale) față de îngrijirea obișnuită a fost asociată cu o aderență îmbunătățită la medicație (86% față de 65%), cu o reducere concomitentă a tensiunii arteriale sistolice (cu 2,6 mm Hg (LD) și colesterol scăzut (LDL) 4,2 mg/dL).73 Sunt în curs de desfășurare mai multe alte studii de prevenire secundară, inclusiv Indian Polycap-K Trial (la bărbați și femei în India), Kanyini Guidelines Adherence with Polypill (la popoarele indigene și neindigene din Australia) și Trial in Secondary Prevention (în Spania și țările din America Latină). sugestia ca polipilulele să fie incluse în Lista modelului OMS de medicamente esențiale.75

Renunțarea la fumat

Deși utilizarea produselor din tutun reprezintă un factor de risc major pentru BCV, o proporție semnificativă din populația globală continuă să fumeze.76-78 La nivel mondial, aproximativ 1,1 miliarde de oameni fumează, dintre care 82% locuiesc în LMIC. Pentru a aborda morbiditatea și mortalitatea semnificativă asociată cu fumatul, Adunarea OMS a

adoptat Convenția-cadru a OMS pentru controlul tutunului (FCTC) în 2003, făcând din acesta primul tratat global privind tutunul care reglementează fumatul. Mai multe țări au implementat măsuri FCTC pentru a reduce utilizarea și efectele fumatului.

Prețul produselor din tutun este un factor determinant major în asimilarea și renunțarea la fumat.77 Agenția Internațională pentru Cercetare a Cancerului (IARC) a arătat că o creștere cu 50% a prețului tutunului ajustat în funcție de inflație reduce consumul cu 20% în țările cu LMIC.77 În țările cu LMIC, accizele specifice scăzute sunt principalul motiv pentru care țigările sunt cele mai ieftine impozite770. intervenție împotriva fumatului eficientă din punct de vedere al costurilor79; cu toate acestea, o opoziție politică puternică din multe țări rămâne o barieră majoră în calea implementării mai largi a taxelor mai mari pe tutun.80

Pe lângă impozitarea crescută, reglementarea reclamelor și a fumatului în spațiile publice poate limita, de asemenea, utilizarea produselor din tutun. Interdicțiile de publicitate pot duce la o scădere semnificativă a fumatului81, iar interdicțiile de fumat bazate pe legislație pot duce la o reducere a internărilor în spital pentru evenimente cardiace.82 În plus, eforturile eficiente de sănătate publică au arătat o scădere cumulativă de 15% până la 30% pe termen lung a ratelor de fumat, cu o reducere de 6% a cererii de tutun.

Deși intervențiile la nivel de populație pot fi eficiente, au fost implementate și mai multe intervenții la nivel individual, inclusiv terapia de înlocuire a nicotinei (NRT), produse fără nicotină și modificarea comportamentală (vezi Capitolul 34). Revizuirile sistematice ale studiilor în HIC și LMIC arată că NRT poate crește rata de renunțare cu 50% până la 70% și este eficientă în abstinența susținută la fumat.83 În plus față de NRT, bupropiona și nortriptilina, care sunt medicamente fără nicotină, s-au dovedit a avea o eficacitate similară cu cea a NRT84; cu toate acestea, aceste medicamente nu se află pe Lista modelului OMS de medicamente esențiale (lista actuală include nicotina) și sunt necesare studii suplimentare pentru a determina disponibilitatea acestor medicamente pentru populațiile mari din țările cu LMIC.

Intervenții rentabile

Informațiile privind eficiența costurilor sunt esențiale pentru ca țările să poată stabili priorități, având în vedere resursele limitate. În general, sunt disponibile câteva intervenții rentabile pentru managementul acut și cronic al SCA și pentru managementul pe termen lung al factorilor de risc IHD (vezi Tabelul 2-1). Comisia OMS pentru Macroeconomie și Sănătate a recomandat alegerea intervențiilor care costă mai puțin de trei ori VNB pe cap de locuitor al țării în cauză. Majoritatea datelor privind eficiența costurilor provin din studii bazate pe HIC; totuși, sunt în curs de dezvoltare studii îndreptate spre estimarea cost-eficienței la nivel regional și național în LMIC.62,85-87 Informațiile comparative privind eficacitatea și cost-eficiența ar trebui să ghideze implementarea componentelor îngrijirii IM, pentru a maximiza accesibilitatea și pentru a realiza o distribuție echitabilă.

Dintre toate intervențiile de renunțare la tutun discutate, impozitarea reprezintă cea mai rentabilă intervenție pentru reducerea fumatului62,79 (Tabelul 2-2), deși NRT-urile sunt,

de asemenea, rentabile în funcție de prețul și disponibilitatea lor. Jha și colegii săi au analizat eficiența costurilor controlului tutunului folosind o cohortă de fumători în viață în 2000. Valoarea cost-eficienței asociată cu această reducere este de 3 USD până la 42 USD/QALY economisit pentru majorări de taxe (fără a include veniturile fiscale), 55 USD la 761 USD/QALY pentru măsurile NRT și 745 USD la 6 USD. Datele privind intervențiile rentabile în LMIC sunt limitate; cu toate acestea, a

au fost raportate puține studii specifice țării. În Africa de Sud, taxele pe tutun și politicile de aer din interior sunt extrem de eficiente din punct de vedere al costurilor, cu un ICER de 31 USD (USD) per DALY evitat (în 2000) pentru strategia de impozitare pe tutun și 410 USD per DALY evitat pentru strategia pentru aerul din interior62-88 În Seychelles, un studiu de cohortă a arătat că costul incremental pe 5 ani de viață economisit pentru 5 ani de viață și 2 USD 2 USD pentru bupropion.

Aceste studii arată că eficacitatea unei strategii poate varia în diferite regiuni ale lumii și că sunt necesare studii suplimentare pentru a identifica intervenții rentabile în alte regiuni.

REZUMAT ȘI DIRECȚII VITORIALE

În ciuda progreselor înregistrate în ratele ajustate în funcție de vârstă, IHD, inclusiv MI ca componentă principală, rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de deces și dizabilitate la nivel mondial. Variația regională prezintă diferite probleme și provocări. Deși ratele sunt în scădere în HIC, numărul de IM continuă să crească din cauza îmbătrânirii populației. Infarctul miocardic acut în țările cu LMIC lovește la o vârstă mai fragedă și are un impact mult mai mare asupra dezvoltării economice. Tratamentele disponibile și măsurile preventive primare și secundare variază, de asemenea, foarte mult.

Pentru a face față provocărilor multiple, disponibilitatea unor date bune, din întreaga lume, este esențială. Deși accesul la date privind ratele de IM și alte boli netransmisibile (BNT), precum și factorii de risc se îmbunătățește în general, lipsesc date exacte în unele zone geografice. După cum s-a subliniat în acest capitol, diverși factori economici și de altă natură au fost identificați ca factori importanți ai schimbării, inclusiv cei care conduc la luarea deciziilor în cunoștință de cauză cu privire la alocarea de resurse specifice țării în combaterea acestei epidemii globale. În plus, intervențiile specifice, atât la nivel individual de pacient, cât și la nivel de populație, sunt acum recunoscute ca potențiali contributori puternici la îmbunătățirea managementului IM în diferite părți ale lumii.

Referințe

GBD 2013 Mortalitatea și cauzele morții Colaboratori, Naghavi M, Wang H și colab.: Mortalitatea globală, regională și națională, specifică vârstei și sexului, pentru toate cauzele și mortalitatea specifică cauzei pentru 240 de cauze de deces, 1990-2013: O analiză sistematică pentru povara globală a bolii STUDIU, Lancet 2013 385(9963):117-171, 2015.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K și colab.: Mortalitatea globală și regională din 235 de cauze de deces pentru 20 de grupe de vârstă în 1990 și 2010: O analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010, Lancet 380(9859):2095-20128, 20128.

Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA și colab.: Povara globală a bolii cardiace ischemice în 1990 și 2010: studiul Global Burden of Disease 2010, Circula ton 129(14):1493-1501, 2014.

GBD 2013 DALY și colaboratori HALE, Murray CJ, Barber RM și colab.: Ani de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) la nivel mondial, regional și național pentru 306 de boli și leziuni și speranță de viață sănătoasă (HALE) pentru 188 de țări, 1990-2013: Cuantificarea tranziției epidemiologice, 386(10009):2145-2191, 2015.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, și colab.: Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) pentru 291 de boli și leziuni în 21 de regiuni, 1990-2010: O analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010, Lancet 380(9852-2010): 223.

Ali MK, Jaacks LM, Kowalski AJ, et al.: Bolile netransmisibile: Trei decenii de date globale arată un amestec de creșteri și scăderi ale ratelor mortalității, Health Aff Aff (Millwood) 34(9):1444-1455, 2015.

Pagidipati NJ, Gaziano TA: Estimarea deceselor cauzate de boli cardiovasculare: o revizuire a metodologiilor globale de măsurare a mortalității, C'irculation 127(6):749-756, 2013.

Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G și colab.: Tendințe de douăzeci și doi de ani în incidența infarctului miocardic, a mortalității CHD și a mortalității de caz în patru comunități din SUA, 1987 până în 2008, Circulatioon 125(15):1848-1857, 2012.

Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al.: Tendințele populației în incidența și rezultatele infarctului miocardic acut, N Engl J Med 362(23):2155-2165, 2010.

McManus DD, Gore J, Yarzebski J, și colab.: Tendințe recente în incidența, tratamentul și rezultatele pacienților cu infarct miocardic acut ST și non-segment ST, Am J Med 124(1): 40-47, 2011.

Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ: Determinanți ai scăderii mortalității prin infarct miocardic acut în Anglia între 2002 și 2010: studiu național legat de baze de date, BMJ 344:d8059, 2012.

Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL și colab.: Tendințe de 25 de ani în prima spitalizare pentru infarct miocardic acut, mortalitate ulterioară pe termen scurt și lung și impactul prognostic al sexului și al comorbidității: un studiu de cohortă danez la nivel național, BMJ 344:e356, 2012.

Gerber Y, Weston SA, Berardi C și colab.: Tendințe contemporane în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă și conservată după infarctul miocardic: un studiu comunitar, Am J Epidemiol 178(8):1272-1280, 2013.

McManus DD, Chinali M, Saczynski JS, et al.: Tendințe de 30 de ani în insuficiența cardiacă la pacienții spitalizați cu infarct miocardic acut, Am J Cardiol 107(3):353-359, 2011.

Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH și colab.: Variații în sarcina bolilor cardiace ischemice în funcție de vârstă, țară și venit: povara globală a bolilor, leziunilor și factorilor de risc din 2010, Global Heart 9(1):91-99, 2014.

15a. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): compara GBD, 2015, IHME, Universitatea din Washington. http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare.

Mirzaei M, Truswell A, Taylor R, Leeder SR: Coronary heart disease epidemics: Not all the same, Heart 95(9):740-746, 2009.

Glassman A, Gaziano TA, Buendia CPB, de Aguiar FCG: Confronting the chronic disease load in Latin America and the Caribbean, Health Affairs 29(12):2142-2148, 2010.

Institutul pentru Valori și Evaluare a Sănătății: baza de date Global Burden of Disease (GBD). http://www.healthdata.org/data-tools.

Mendis S, Chestnov O: Costurile, beneficiile și eficacitatea intervențiilor pentru prevenirea, tratamentul și controlul bolilor cardiovasculare și diabetului în Africa, Prog Cardiovasc Dis 56(3):314-321, 2013.

Kruk ME, Goldmann E, Galea S: Borrowing and selling to pay for health care in low-and middle-income countries, Health Aff (Millwood) 28(4):1056-1066, 2009.

Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al.: Creșterea epidemiei de boală coronariană în țările cu venituri mici și medii, CurrProb Cardiol 35(2):72-115, 2010.

Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al.: The global cost of nonoptimal blood pressure, J Hypertens 27(7):1472-1477, 2009.

Cook C, Cole G, Asaria P și colab.: Povara economică globală anuală a insuficienței cardiace, Int J Cardiol 171(3):368-376, 2014.

Miller G, Randolph S, Forkner E și colab.: cost-eficacitatea pe termen lung a managementului bolii în insuficiența cardiacă sistolica, Med Decis Making 29(3):325-333, 2009.

Safraj S, Ajay VS, Prabhakaran D: Insuficiență cardiacă: Întâmpinarea provocărilor supravegherii și traducerii cunoștințelor în medii cu resurse sărace, Curr Cardiol Rev 9(2):99-101, 2013.

Ford ES, Capewell S: Proporția scăderii bolii mortalității cardiovasculare datorată prevenției versus tratament: sănătate publică versus îngrijire clinică, Annul Rev Public Health 32(1):5-22, 2011.

Nielsen K, Mock C, Joshipura M, et al.: Evaluarea statutului îngrijirii prespitalicești în 13 țări cu venituri mici și medii, Prehosp Emerg Care 16(3):381-389, 2012.

Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, și colab.: Rezultatele pacienților din studiile clinice cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST printre țările cu venituri naționale brute diferite, Eur Heart J 27(5):527-533, 2006.

Shimony A, Grandi SM, Pilote L, et al.: Utilizarea terapiei bazate pe dovezi pentru sindromul coronarian acut în țările cu venituri mari și cu venituri mici/medii, Am J Cardiol 113(5):793-797, 2014.

Zubaid M, Rashed WA, Almahmeed W, et al.: Managementul și rezultatele pacienților din Orientul Mijlociu internați cu sindroame coronariene acute în Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE), Acta Cardiol 64(4):439-446, 2009.

Investigatorii ACCESS: Managementul sindroamelor coronariene acute în țările în curs de dezvoltare: evenimente coronariene acute — un studiu multinațional al strategiilor actuale de management, Am Heart J 162(5):852-859.e22, 2011.

Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al.: Registrul global extins al evenimentelor coronariene acute: caracteristicile de bază, practicile de management și rezultatele spitalicești ale pacienților cu sindroame coronariene acute, Am Heart J 158(2):193-201.e5, 2009.

Abdallah M, Karrowni W, Shamseddeen W, și colab.: Sindroame coronariene acute: caracteristici clinice, management și rezultate la Centrul Medical al Universității Americane din Beirut, 2002-2005, Clin Cardiol 33(1):E6-E13, 2010.

Berwanger O, Guimaraes HP, Laranjeira LN și colab.: Efectul unei intervenții cu mai multe fațete asupra utilizării terapiilor bazate pe dovezi la pacienții cu sindroame coronariene acute din Brazilia: studiul randomizat BRIDGE-ACS, JAMA 307(19):2041-2049, 2012.

El-MenyarA, Zubaid M, Rashed W, et al.: Comparație între bărbați și femei cu sindrom coronarian acut în șase țări din Orientul Mijlociu, Am J Cardiol 104(8):1018-1022, 2009.

Wang M, Moran AE, Liu J, și colab.: Cost-eficacitatea utilizării optime a tratamentelor pentru infarctul miocardic acut și impactul asupra mortalității bolii coronariene în China, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 7(1):78-85, 2014.

Lu HT, Nordin RB: Diferențele etnice în apariția sindromului coronarian acut: Rezultatele registrului bazei de date din Malaysian National Cardiovascular Disease (NCVD) (martie 2006-februarie 2010), BMC Cardiovasc Disord 13(1):97, 2013.

Xavier D, Pais P, Devereaux PJ și colab.: Tratamentul și rezultatele sindroamelor coronariene acute în India (CREATE): O analiză prospectivă a datelor de registru, Lancet 371(9622):1435-1442, 2008.

Mohanan PP, Mathew R, Harikrishnan S, și colab.: Prezentarea, managementul și rezultatele a 25 748 de internari cu sindrom coronarian acut în Kerala, India: Rezultatele din Kerala ACS Registry, Eur Heart J 34(2):121-129, 2013.

Srimahachota S, Boonyaratavej S, Kanjanavanit R și colab.: Thai Registry in Acute Coronary Syndrome (TRACS) - o extensie a grupului Thai Acute Coronary Syndrome (TACS): mortalitate mai scăzută în spital, dar încă ridicată la un an, J Med Assoc Thai 95(4): 508.

Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, și colab.: Terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare ST 2010/2011: Situația actuală în 37 de țări ESC, Eur Heart J 35(29):1957-1970, 2014.

Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, et al.: Reperfusion strategy in Europe: Temporal trends in performance measurements for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarct, Eur Heart J 31(21):2614-2624, 2010.

Ranasinghe I, Rong Y, Du X, et al.: Bariere de sistem în calea îngrijirii bazate pe dovezi a pacienților cu sindrom coronarian acut în China: Analiză calitativă, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 7(2):209-226, 2014.

Dalal J, Sahoo PK, Singh RK și colab.: Rolul trombolizei în terapia de reperfuzie pentru managementul IMA: scenariu indian, Indian Heart J 65(5):566-585, 2013.

44a. Potter B, Weinstein MC, Gaziano TA: Lucrări inedite, 2014.

Gaziano TA: Boala cardiovasculară în lumea în curs de dezvoltare și managementul ei rentabil, Circulation 112(23):3547-3553, 2005.

Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, et al.: WHO study on Prevention of Myocardial Recurrences of Myocardial Infarct and StrokE (WHO-PREMISE), Bull World Health Organ 83(11):820-829, 2005.

Kotseva K,Wood D, De Backer G, et al.: EUROASPIRE III: Un sondaj privind stilul de viață, factorii de risc și utilizarea terapiilor medicamentoase cardioprotective la pacienții coronarieni din 22 de țări europene., Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16(2):121-137, 2009.

Yusuf S, Islam S, Chow CK și colab.: Utilizarea medicamentelor de prevenire secundară pentru bolile cardiovasculare în comunitate în țările cu venituri mari, medii și cu venituri mici (Studiul PURE): Un studiu epidemiologic prospectiv, Lancet 378(9798):1231-1243, 2011.

Joshi R, Chow CK, Raju PK și colab.: Boala cardiovasculară fatală și nonfatală și utilizarea terapiilor pentru prevenirea secundară într-o regiune rurală din India, Circulation 119(14):1950-1955, 2009.

Choudhry NK, Dugani S, Shrank WH, et al.: În ciuda utilizării și vânzărilor crescute de statine în India, ratele de prescripție pe cap de locuitor rămân mult sub țările cu venituri mari, Health Aff (Millwood) 33(2):273-282, 2014.

Cameron A, Roubos I, Ewen M, et al.: Diferențele în disponibilitatea medicamentelor pentru afecțiunile cronice și acute în sectoarele public și privat din țările în curs de dezvoltare, Bull World Health Organ 89(6):412-421, 2011.

van Mourik MS, Cameron A, Ewen M, Laing RO: Disponibilitatea, prețul și accesibilitatea medicamentelor cardiovasculare: o comparație în 36 de țări folosind datele OMS/HAI, BMC Cardiovasc Disord 10:25, 2010.

Smith RD, Lee K, Drager N: Comerț și sănătate: o agendă pentru acțiune, Lancet 373(9665):768-773, 2009.

Lybecker KM, Fowler E: Licențierea obligatorie în Canada și Thailanda: Compararea regimurilor pentru a asigura utilizarea legitimă a regulilor OMC, J Law Med Ethics 37(2):222-239, 2009.

Beall R, Kuhn R: Tendințe în acordarea de licențe obligatorii a produselor farmaceutice de la Declarația de la Doha: o analiză a bazei de date, PLoS Med 9(1):129, 2012.

Kaplan WA,Wirtz VJ, Stephens P: Dinamica pieței medicamentelor generice în sectorul privat din 19 țări cu venituri mici și medii între 2001 și 2011: O analiză descriptivă a seriilor temporale, PloS One 8(9):e74399, 2013.

Bautista LE, Vera-Cala LM, Ferrante D și colab.: O „polipilulă" care vizează prevenirea bolilor cardiovasculare s-ar putea dovedi foarte rentabilă pentru utilizarea în America Latină, Health Aff (Millwood) 32(1):155-164, 2013.

Lonn E, Bosch J, Teo KK, et al.: The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: Key concepts, current status, challenges, and future directions, Circulation 122(20):2078-2088, 2010.

Yusuf S, Pais P, Afzal R și colab.: Efectele unei polipilule (Polycap) asupra factorilor de risc la persoanele de vârstă mijlocie fără boală cardiovasculară (TIPS): Un studiu de fază II, dublu-orb, randomizat, Lancet 373(9672):1341-1351, 2009.

Kaplan WA, Ritz LS, Vitello M, Wirtz VJ: Politici pentru promovarea utilizării medicamentelor generice în țările cu venituri mici și medii: o revizuire a literaturii publicate, 2000-2010, Politica de sănătate 106(3): 211-224, 2012.

Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC: Prevenirea bolilor cardiovasculare cu un regim multidrog în lumea în curs de dezvoltare: O analiză cost-eficacitate, Lancet 368(9536):679-686, 2006.

Gaziano TA, Pagidipati N: Creșterea intervențiilor de prevenire a bolilor cronice în țările cu venituri mici și medii, Annu Rev Public Health 34:317-335, 2013.

Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS: Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes, Circulation 119(23):3028-3035, 2009.

Bowry AD, Shrank WH, Lee JL și colab.: O revizuire sistematică a aderării la medicamentele cardiovasculare în setări cu resurse limitate, J Gen Intern Med 26(12):1479-1491, 2011.

Chowdhury R, Khan H, Heydon E și colab.: Aderarea la terapia cardiovasculară: o meta-analiză a prevalenței și a consecințelor clinice, Eur Heart J34(38):2940-2948, 2013.

Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS și colab.: Impactul aderării la medicamente asupra costurilor și rezultatelor bolii coronariene: O revizuire sistematică, Am J Med 126(4):e27-357.e7, 2013.

Kumbhani DJ, Fonarow GC, Cannon CP, et al.: Predictorii aderării la măsurile de performanță la pacienții cu infarct miocardic acut, Am J Med 126(1):e9-74.e1, 2013.

De Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, și colab.: Mesaje prin telefon mobil pentru facilitarea autogestionării bolilor pe termen lung, Cochrane Database Syst Rev(12): CD007459, 2012.

Laba TL, Bleasel J, Brien JA, et al.: Strategii pentru îmbunătățirea aderenței la medicamente pentru bolile cardiovasculare în populațiile dezavantajate din punct de vedere socioeconomic: O revizuire sistematică, Int J Cardiol 167(6):2430-2440, 2013.

Tajouri TH, Driver SL, Holmes Jr DR: „Luați conform instrucțiunilor”—strategii pentru îmbunătățirea aderenței la medicația cardiacă, Nat Rev Cardiol 11(5):304-307, 2014.

Viswanathan M, Golin CE, Jones CD și colab.: Intervenții pentru îmbunătățirea aderenței la medicamentele autoadministrate pentru bolile cronice în Statele Unite: O revizuire sistematică, Ann Intern Med 157(11):785-795, 2012.

Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ și colab.: Acoperire completă pentru medicamentele preventive după infarctul miocardic, N Engl J Med 365(22):2088-2097, 2011.

Thom S, Poulter N, Field J și colab.: Efectele unei strategii de combinație cu doză fixă asupra aderenței și factorilor de risc la pacienții cu sau cu risc crescut de BCV: Studiul clinic randomizat UMPIRE, JAMA 310(9):918-929, 2013.

Sanz G, Fuster V: Terapia combinată cu doze fixe și prevenirea cardiovasculară secundară: justificare, selecție de medicamente și populație țintă, Nat Clin Pract Cardiovasc Med 6(2):101-110, 2009.

Huffman MD, Yusuf S: Polipilule: medicamente esențiale pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare? J Am Coll Cardiol 63(14):1368-1370, 2014.

Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, et al.: Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: An analysis of nationally representative cross-sectional household surveys, Lancet 380(9842): 668-679, 2012.

Jha P, Peto R: Efectele globale ale fumatului, renunțării și impozitării tutunului, N Engl J Med 370(1):60-68, 2014.

Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al.: Prevalența fumatului și consumul de țigări în 187 de țări, 1980-2012, JAMA 311(2):183-192, 2014.

RugerJP, Lazar CM: Evaluarea economică a terapiilor farmacologice și comportamentale pentru renunțarea la fumat: o revizuire critică și sistematică a cercetării empirice, Annu Rev Public Health 33:279-305, 2012.

Jamison D, Breman J, Measham J, et al.: Disease control priorities in development countries, ed 2 New York, Oxford University Press și Banca Mondială, 2006.

Higashi MH, Truong KD, Barendregt JJ, et al.: Cost effectiveness of tobacco control policies in Vietnam, Appl Health Econ Health Policy 9(3):183-196, 2011.

Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C: Interdicții legislative de fumat pentru reducerea expunerii la fumatul pasiv, prevalența fumatului și consumul de tutun, Cochrane Database Syst Rev(4): CD005992, 2010.

Moore D, Aveyard P, Connock M și colab.: Eficacitatea și siguranța terapiei de înlocuire cu nicotină asistată de reducere pentru a renunța la fumat: revizuire sistematică și meta-analiză, BMJ 338:b1024, 2009.

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, și colab.: Antidepresive pentru renunțarea la fumat, Cochrane Database Syst Rev(1):CD000031, 2014.

Huffman MD, Baldridge A, Bloomfield GS și colab.: Rezultate ale cercetării cardiovasculare globale, citate și colaborări: A time-trend, bibliometric analysis (1999-2008), PLoS One 8(12):e83440, 2013.

Myers L, Mendis S: Rezultatul cercetării bolilor cardiovasculare în domeniile prioritare ale OMS între 2002 și 2011, J Epidemiol Global Health 4(1):23-28, 2014.

Suhrcke M, Boluarte TA, Niessen L: O revizuire sistematică a evaluărilor economice a intervențiilor pentru a aborda bolile cardiovasculare în țările cu venituri mici și medii, BMC Public Health 12(1):2, 2012.

Bitton A, Gaziano TA: Eficiența costurilor politicilor de control selectiv al tutunului în Africa de Sud, Society of General Internal Medicine 34th Annual Meeting: Building 21st Century Medicine Through Education, Research, Policy and Practice, Phoenix, Ariz, 2011, pp 353-354.

Perspective noi și emergente în patobiologia infarctului miocardic acut

Erling Falk și Jacob F. Bentzon

INTRODUCERE

Ateroscleroza este o boală inflamatorie cronică a arterelor determinată de lipoproteine, care duce la acumularea de țesut fibrotic, necrotic și calcificat în intima arterială, care este descrisă ca o leziune sau o placă aterosclerotică. Aceste plăci cauzează boală clinică prin îngustarea luminală sau prin precipitarea bruscă a trombilor arteriali care obstrucționează fluxul sanguin către inimă (boală coronariană [CHD]), creier (accident vascular cerebral ischemic) sau picioare (boala arterelor periferice [PAD]). Cea mai frecventă dintre aceste manifestări este CHD, cum ar fi angina pectorală stabilă și sindroamele coronariene acute (SCA), inclusiv infarctul miocardic acut (IM) (vezi capitolul 2).

Figura 3-1 prezintă un exemplu de caz de SCA la un bărbat anterior sănătos, în vârstă de 58 de ani, care a dezvoltat brusc durere în piept și, la scurt timp după aceea, o aritmie letală. Autopsia a scos la iveală un tromb acut precipitat de o leziune aterosclerotică care altfel se dezvoltase în liniște, probabil cu multe decenii înaintea evenimentului. Fiecare astfel de caz fatal este o oportunitate ratată. Dacă protagonistul ar fi știut că boala va duce la complicații fatale, ar fi existat modalități de întârziere a dezvoltării ei prin ajustări ale stilului de viață și terapie medicamentoasă preventivă (vezi capitolul 34). Mecanismele cheie care stau la baza dezvoltării aterosclerozei sunt în prezent cunoscute, iar majoritatea evenimentelor clinice ar trebui, în principiu, să fie prevenite dacă aceste cunoștințe sunt transpuse în măsuri preventive eficiente.

Acest capitol oferă o introducere în cauzele și mecanismele centrale ale bolii aterosclerozei și descrie ceea ce știm și mai avem de învățat despre motivul pentru care unele plăci precipită brusc tromboză care pune viața în pericol. În plus, discutăm despre termenii de sarcină a plăcii, activitate și vulnerabilitate, care sunt utilizați în mod obișnuit pentru a caracteriza starea și soarta așteptată a leziunilor individuale sau a pacienților. Patobiologia leziunii miocardice, vindecarea și remodelarea sunt discutate în capitolul 4 și capitolul 36.

CAUZE MULTIFACTORIE

O concentrație crescută în sânge a lipoproteinelor care conțin apolipoproteina B (apo B), dintre care lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) este de obicei cea mai răspândită formă,

este necesară pentru dezvoltarea aterosclerozei, dar mulți alți factori pot facilita dezvoltarea aterosclerozei și a IM (vezi capitolul 2). societățile au niveluri LDL care sunt permisive pentru dezvoltarea aterosclerozei, prezența altor factori de risc explică o mare parte din apariția bolii. Se presupune că mecanismele centrale ale bolii discutate în secțiunile următoare sunt aceleași, indiferent de setul de factori cauzali la un anumit pacient, dar prezența factorilor de risc individuali influențează evoluția bolii și modul de prezentare. De exemplu, fumatul predispune la complicații trombotice și crește riscul de IM decât de angina stabilă6, hipertensiunea arterială este un factor de risc excepțional de puternic pentru accident vascular cerebral7, iar fumatul și diabetul reprezintă cea mai mare parte a riscului de apariție a PAD la nivelul extremităților inferioare.8

MECANISME DE FORMARE A PLACEI

Mecanismele care conduc la dezvoltarea plăcii aterosclerotice sunt complexe, implicând retenția de lipoproteine, recrutarea celulelor inflamatorii, formarea celulelor spumoase, apoptoza și necroza, proliferarea celulelor musculare netede (SMC) și sinteza matricei, calcificarea, angiogeneza, remodelarea arterială, ruptura capacului fibros, tromboză și multe altele (de exemplu, progrese în animație3-1). retenția de lipoproteine și inflamația vasculară) și reprezintă ținte deja exploatate sau potențiale pentru terapiile medicale. Alte procese pot fi trecători nevinovați (de exemplu, calcificarea plăcii); deși acestea sunt utile ca o trăsătură caracteristică pentru a identifica ateroscleroza prin imagistică, ele nu par să fie implicate central în geneza

leziuni sau complicații clinice ale acestora. Combinația de depunere de grăsime și necroză care duc la miezuri necrotice moi (athere: terci sau terci [greacă]) și cea de calcificare și fibroză care duc la componente ale țesuturilor dure (scleros: dur [grec]), deosebesc ateroscleroza de alte boli arteriosclerotice, cum ar fi scleroza media și boala arteriolo-s-a dat numele și boala.

Este important să ne dăm seama că părțile majore ale înțelegerii noastre despre inițierea și progresia aterosclerozei sunt deduse din studiile pe modele animale. Experimentele sunt necesare pentru a demonstra mecanismele cauzale și, deși unele experimente pot fi efectuate pe oameni sau înlocuite cu studii de randomizare mendeliană a variantelor de gene segregate aleatoriu,10 majoritatea se referă la explorare pe modele animale. Animalele nu dezvoltă în mod spontan ateroscleroză, dar boala poate fi indusă la majoritatea speciilor prin creșterea nivelului de LDL sau a altor lipoproteine care conțin apo B prin hrănirea dietelor aterogene sau prin modificarea genetică. Modelele de șoareci, în special, au fost esențiale datorită eficienței prin care funcția genelor poate fi testată în organismul viu prin modificarea genetică. Astăzi, înțelegerea noastră despre dezvoltarea leziunilor aterosclerotice la șoarece depășește în mod clar înțelegerea similară a oricărui alt organism.

Cunoașterea bolii în modelele animale este o piatră de temelie importantă pentru o perspectivă asupra aterosclerozei umane, deoarece arhitectura generală a proceselor bolii este probabil să fie aceeași. Cu toate acestea, ar fi îndrăzneț să presupunem că mecanismele moleculare sunt identice și poate chiar mai puțin probabil să credem că procesele de

limitare a vitezei și, prin urmare, cele mai bune ținte pentru tratamentul medicamentos, sunt conservate. În plus, deoarece modelele actuale prezintă doar unele aspecte ale aterosclerozei, cunoștințele noastre mecanice au puncte oarbe importante. Există cunoştinţe aprofundate despre modul în care LDL provoacă formarea leziunilor aterosclerotice, dar se cunosc considerabil mai puţine despre căile prin care astfel de leziuni provoacă boala clinică prin tromboză sau îngustarea luminală, pur și simplu pentru că această progresie nu are loc reproductibil la animale. Mai mult, înțelegerea mecanicistă a efectelor altor factori cauzali, cum ar fi hipertensiunea arterială și diabetul, rămâne rudimentară.

Clasificarea leziunilor

Ateroscleroza este o boală progresivă care debutează devreme în viață, dar viteza progresiei depinde în mare măsură de localizarea vasculară și variază semnificativ între diferiţi indivizi. Chiar și în condițiile cele mai facilitatoare, este nevoie de obicei de câteva decenii pentru a dezvolta leziuni simptomatice. Aorta abdominală, arterele coronare, arterele ilio-femurale și bifurcațiile carotidiene sunt de obicei cele mai puternic afectate.

Examinând aceleași locuri vasculare la decedați de diferite grupe de vârstă, patologii au dedus o secvență de dezvoltare a leziunilor și au sugerat criterii pentru clasificarea leziunilor în tipuri pe baza criteriilor morfologice. Sunt utilizate în mod obișnuit două scheme de clasificare. Clasificarea Asociației Americane a Inimii (AHA) (tipurile I până la VIII) se bazează pe o analiză microscopică detaliată a aterosclerozei umane în diferite stadii de dezvoltare și se pretează deosebit de bine studiilor care se concentrează pe inițierea și progresia leziunilor.11 O versiune modificată, care este mai directă în descrierea legăturii dintre morfologia leziunii și complicațiile clinice, a fost introdusă mai târziu de către colegii Virmaniure și A-23. pacientul cu boală avansată va găzdui multe dintre aceste tipuri diferite de leziuni de-a lungul patului vascular, reflectând variabilitatea timpului de inițiere, viteza și cursul dezvoltării leziunilor la diferite locuri ale sistemului vascular.

Retenția de lipoproteine

LDL provoacă ateroscleroză prin acumulare în intima arterială. Această acumulare nu are loc uniform în întreaga vasculară, dar este inițial limitată la locurile de predilecție din apropierea punctelor de ramificație și de-a lungul curburilor interioare. În aceste regiuni, fluxul de sânge exercită stres de forfecare scăzut sau oscilator asupra endoteliului, iar acestea sunt caracterizate în continuare prin modificări ale turnover-ului endotelial.

și expresia genelor, prezența celulelor dendritice subendoteliale și la om, prin dezvoltarea îngroșării intimale adaptative în primele luni de viață (vezi Figura 3-2A). Îngroșările intime pot deveni la fel de groase ca mediile de bază, constând dintr-un strat bogat în proteoglicani subendotelial și un strat musculo-elastic mai profund cu SMC și fibre elastice. Este tentant să speculăm că aceste zone specializate ale sistemului vascular au roluri fiziologice în homeostazia vasculară sau apărarea gazdei în organismul normal13, dar în prezența nivelurilor suprafiziologice ale LDL circulante, ele devin focarul pentru aterogeneză. Ele

sunt afectate precoce în timpul aterogenezei, iar rata de progresie este mai mare aici decât în alte situsuri arteriale. Cu timpul, boala se răspândește la intima adiacentă, iar la pacienții adulți în vârstă care mor din cauza IM, arterele coronare epicardice sunt adesea afectate „difuziv" de plăci confluente.

Capacitatea îngroșărilor intimale adaptative de a lega și reține particulele LDL insudatoare din sânge poate explica cel puțin parțial tendința acestor situsuri pentru dezvoltarea aterosclerozei. Studiile efectuate la șoareci au arătat că legarea locală a particulelor de LDL de proteoglicani este un pas important în inițierea bolii, iar picăturile de lipide extracelulare din stratul bogat în proteoglicani al îngroșărilor intimale adaptative este primul semn microscopic al dezvoltării leziunilor la copii și adulți tineri. lipaza) și proteoglicanii cu lanțuri laterale mai lungi promovează capacitatea leziunii de a sechestra LDL din sânge.14 Acest construct prezice că este necesar un nivel mai mare de LDL pentru a induce boala decât pentru a o menține și progresa odată ce leziunile s-au format și, interesant, este în concordanță cu relația puternică dintre nivelurile de LDL la vârsta adultă tânără și riscul de a dezvolta CHD mai târziu în viață.

Inflamaţie

LDL reținut în intima arterială este supus oxidării și altor tipuri de modificări și, prin urmare; dobândește epitopi moleculari (modele moleculare asociate pericolelor) care sunt identici cu sau imită epitopii de pe microbi și resturile celulare. Acești epitopi moleculari sunt recunoscuți de receptorii de recunoaștere a modelului citoplasmatic și legați de membrană și de anticorpii naturali ai sistemului imunitar înnăscut.16 Imunitatea adaptivă reacționează, de asemenea, la LDL modificată și generează un răspuns imunitar cu mai multe fațete.

duce la inflamația cronică nerezolvată în peretele vascular. Inițial, celulele endoteliale și SMC-urile sunt induse să exprime molecule de adeziune, chemoatractanți și factori de creștere care interacționează cu receptorii de pe monocite și le stimulează homing-ul, migrarea și diferențierea în macrofage și celule dendritice.18

Celulele de spumă

În intima, celulele recrutate preiau LDL modificate prin receptorii captatori și posibil și prin alte mecanisme.19 Acest proces elimină LDL modificată din spațiul extracelular, dar duce la formarea celulelor spumoase, cu acumulare masivă de colesterol și picături de ester colesterilic în citoplasmă. SMC-urile locale acumulează, de asemenea, picături de grăsime intracelulară, posibil prin mecanisme similare.20-21.

Formarea celulelor spumoase poate fi însoțită în sine de activare proinflamatoare, mediată de cristalele intracelulare de colesterol care activează inflamazomul NLRP3, 22 dar

macrofagele recrutate pot fi, de asemenea, activate într-o direcție proinflamatorie M1 prin legarea LDL modificată la receptorii de tip toll. Celulele activate secretă, la rândul lor, citokine proinflamatorii (de exemplu, interleukina [IL]1-p și factorul de necroză tumorală-a [TNF-a]), specii reactive de oxigen și enzime care promovează retenția și modificarea ulterioară a LDL (de exemplu, mieloperoxidaza) și mulți alți mediatori despre care s-a demonstrat că joacă un rol în ateroscleroză, precum și activatori de plasterogenă matrice-metaloproteinaze).18 Alte macrofage din intimă sunt polarizate într-o direcție antiinflamatoare M2 și secretă proteine și molecule mici (de exemplu, factorul de creștere transformator-p și lipidele prorezolvatoare) care favorizează rezoluția inflamației.18,23.

Celulele T-helper 1 care reacţionează la LDL modificate şi la alte autoantigene legate de procesul aterosclerotic apar în intima umană, coincizând cu primele celule spumoase, şi secretă citokine proinflamatorii (de exemplu, interferon-y) care accentuează inflamaţia vasculară la modelele de şoarece. În leziunile umane, dar nu murine, celulele T citotoxice sunt abundente, deși au o consecință funcțională necunoscută asupra dezvoltării plăcii.24

Descrierea răspunsului inflamator la LDL modificată a devenit din ce în ce mai complexă odată cu recunoașterea mai multor fenotipuri de polarizare a macrofagelor și a subtipurilor de celule T, unele cu activități proinflamatorii și altele cu activități antiinflamatorii. Important, precum și liniștitoare pentru oricine încearcă să țină pasul cu terenul, scăderea drastică a LDL are potențialul de a rezolva rapid inflamația. La șoarecii și iepurii cu ateroscleroză care sunt inversate la nivelurile normale de LDL, macrofagele din plăci se reduc rapid în număr.25,26.

Dâre grase

Celulele de spumă de macrofage acumulate, care sunt ușor de recunoscut cu ajutorul unui microscop, sunt semne de inflamație determinată de lipoproteine care apare în peretele vascular. Celulele de spumă se acumulează inițial în stratul luminal, bogat în proteoglicani al intimei, iar când s-au format mai multe straturi, ele sunt vizibile cu ochiul liber pe suprafața intimală sub formă de xantoame de culoare galbenă sau dungi grase (vezi Figura 3-2B). Xantoamele sunt inofensive și sunt complet reversibile. Sunt prezenți la unii sugari în primele 6 luni de viață, reflectând probabil factorii de risc ai mamei, dar numărul lor scade în anii următori. La adolescență, ele reapar în regiunile predispuse la ateroscleroză ale arterelor coronare și aortei la majoritatea oamenilor.

Necroză

Multe xantoame nu progresează mai departe, dar unele, mai ales dintre cele care se dezvoltă în îngroșări intimale adaptative, dezvoltă focare necrotice cu acumulare de material acelular, bogat în lipide. Astfel de leziuni sunt cunoscute colectiv ca leziuni aterosclerotice progresive și sunt în continuare subdivizate în îngroșare patologică a intimalei și fibroateroame, în funcție de amploarea necrozei. În îngroșarea patologică a intimalei, în stratul musculo-elastic de sub straturile de celule spumoase sunt prezente doar bazine lipidice mai mici, fără a perturba grosola structura normală a intimei (vezi Figura 3-2C).

Astfel de modificări sunt frecvent observate la vârsta de 20 până la 30 de ani în regiunile predispuse la ateroscleroză ale arterelor coronare. În unele leziuni, bazinele de lipide izolate cresc în miezuri necrotice confluente (cunoscute și sub numele de miezuri lipidice), iar suprafețe mari din intima originală sunt distruse, probabil prin invadarea macrofagelor. Din punct de vedere morfologic, acest proces poate fi caracterizat ca fiind într-un stadiu incipient sau târziu de necroză, primul prezentând o oarecare prezență a matricei intimale originale cu infiltrare macrofagică, în timp ce în cel din urmă, doar o matrice lipsită, acelulară de lipide (esteri de colesterol, colesterol liber, fosfolipide și trigliceride și trigliceride celulare) prezentă, leziunea este un fibroaterom (vezi Figura 3-2D).

Moartea SMC și macrofagele infiltrate sunt considerate a fi principalul mecanism responsabil pentru pool-urile de lipide și nucleele necrotice.27,28 SMC-urile apoptotice și macrofagele devin detectabile co-incident cu apariția regiunilor acelulare în leziunile umane, iar moartea celulară, atât apoptotică, cât și alte forme, poate fi observată la marginea necrotică a miezului. Mulți factori capabili de a induce apoptoza in vitro sunt prezenți în plăci (de exemplu, stresul reticulului endoplasmatic și lipidele oxidate din LDL modificate), și este rezonabil să presupunem că mulți dintre aceștia cooperează pentru a provoca apoptoza in vivo. resturile (eferocitoza) contribuie la creșterea miezului necrotic.30 În loc să fie fagocitate de celulele vecine, resturile sunt lăsate să sufere necroză secundară, iar încărcătura bogată în lipide și proinflamatoare se depune în țesut.

Compoziția chimică a miezului necrotic indică faptul că alte surse de lipide pot fi cocontributori importanți, inclusiv acumularea directă de esteri de colesteril din LDL insudatoare și membranele eritrocitare bogate în colesterol liber care sunt derivate din hemoragiile intraplacă.31

Necroza leziunilor este o parte critică a dezvoltării leziunilor, deoarece predispune la evenimente clinice. În absența acesteia, dezvoltarea aterosclerozei ar fi o boală mult mai puțin periculoasă. De ce apare necroza în unele, dar nu în alte leziuni, nu este bine înțeles și, aparent, factorii cauzali sunt cel puțin parțial disociați de cei care provoacă xantomul inițial. De exemplu, bărbații și femeile dezvoltă cantități similare de xantoame coronariene la începutul vieții, dar bărbații adulți au mai multe leziuni cu bazine lipidice și miezuri necrotice decât femeile de vârstă similară.9

Angiogeneza în placă și hemoragia intraplacă

Centrul multor leziuni aterosclerotice devine hipoxic, iar celulele răspund exprimând factorul inductibil de hipoxie-1a (HIF-1a) și factorul de creștere a endoteliului vascular, oferind astfel un stimul pentru recrutarea nevaselor la baza leziunilor aterosclerotice progresive32-33. permeabil, fără a susține celulele murale, dând naștere la extravazarea locală a proteinelor plasmatice și a eritrocitelor, precum și oferind o cale de intrare pentru celulele imune.34 Sângerarea intraplacă din neovasele este frecventă în fibroateroame și poate extinde miezul necrotic și poate promova inflamația.31 O altă sursă comună de hemoragie a plăcii de sânge prin ruperea plăcii de sânge este o hemoragie suplimentară de sânge fibros.

Liza globulelor roșii duce la scurgerea hemoglobinei libere și a fragmentelor hem în țesuturi. Ambele componente sunt oxidative și proinflamatorii, iar sistemele de apărare eficiente au evoluat pentru a le neutraliza.35 Hemoglobulina liberă este legată de haptoglobină, iar complexul este internalizat prin CD163 în macrofage, în timp ce hemul este legat de hemopexină și captat prin proteina 1 legată de receptorul LDL (LRP1) într-o varietate de tipuri de celule heme este degradată36 de către heme. oxigenază-1, care duce la eliberarea de bilirubină și depunerea de fier sub formă de feritină.

Histologia arată că există sisteme de apărare pentru a contracara efectele hemoragiei intraplacă. Macrofagele de la locurile de hemoragie sunt polarizate la un tip de captare a hemoglobinei, caracterizat prin expresia CD163 și hemoxigenază-1.37'38. Aceste celule nu au markeri tipici ai macrofagelor M1 proinflamatorii (TNF-a și sintetaza de oxid nitric inductibil) și exprimă receptorul asemănător manozei, sugerând că macrofagele diferențiere pot provoca diferențierea M2. efectele hemoragiei. Leziunile, în special fibroateroamele, conțin adesea și feritină celulară abundentă.

Găsirea asocierilor între variantele de haptoglobină și bolile cardiovasculare susține importanța unei apărări eficiente împotriva hemoglobinei libere în placa de ateroscleroză. Gena haptoglobinei umane are un polimorfism comun, care constă într-o duplicare intragenică a doi exoni. Pe lângă Hp1.1, care seamănă cu haptoglobina la alte mamifere, dă naștere unor variante mai mari de haptoglobină multimerică, Hp2.1 și Hp2.2, care diferă prin capacitatea lor de a neutraliza hemoglobina, mai ales atunci când hemoglobina este glicozilată. în special se accentuează la pacienții cu diabet care exprimă varianta Hp2.2.39'40

Fibroză

Țesutul conjunctiv al leziunilor este inițial cel al intimei arteriale normale sau al îngroșării intimale adaptative, dar treptat acest țesut fibrocelular lax este înlocuit și extins de țesut fibros bogat în colagen, care de multe ori crește pentru a deveni componenta dominantă cantitativ a plăcilor. Bucățile de țesut care se află între miezul necrotic și suprafața plăcii se numesc capace fibroase (vezi Figura 3-2).

Colagenul, elastina și proteoglicanii matricei fibroase sunt produși în principal de SMC, iar funcția secretorie a SMC-urilor lezionale este reflectată de fenotipul lor ultrastructural, caracterizat printr-un reticul endoplasmatic rugos abundent și complex Golgi și doar miofilamente rare. Acest fenotip a fost numit sintetic în contrast cu fenotipul contractil al SMC-urilor mediale. Puține SMC sintetice sunt prezente în intima normală, dar ele cresc substanțial ca număr în timpul dezvoltării leziunii, probabil atât prin proliferarea locală, cât și prin migrarea SMC-urilor mediale care ulterior suferă modulare fenotipică la fenotipul sintetic.41 În special, numărul de SMC-uri din plăci în toate stadiile poate fi subestimat, deoarece nivelul de proteine contabile de multe SMC sintetice nu se contractă. utilizat în mod obișnuit pentru a recunoaște SMC-urile în secțiuni de țesut (de exemplu, alfa-actina musculară netedă [SMaA]).42'43

Studiile clasice ale modelelor de inactivare a cromozomului X au descoperit că SMC-urile plăcilor sunt aranjate în populații clonale mari, dar aceste studii nu au putut decide dacă precursorul acestor clone au fost pete de perete al vasului cu o singură origine celulară embriologică, din care SMC-uri multiple au migrat în leziuni, sau dacă ateroscleroza a implicat o expansiune clonală masivă a câtorva SMC. Cu toate acestea, studiile de etichetare genetică la șoarece indică că ultima explicație este corectă; SMC-urile suferă o expansiune masivă în timpul dezvoltării leziunilor aterosclerotice.21 Proliferarea celulară marcată poate explica de ce SMC-urile plăcii au scurtat telomerii și exprimă mulți alți markeri ai senescenței44 și de ce țesutul fibros pierde în cele din urmă majoritatea SMC-urilor care o produc, lăsând în urmă zone mari de fibroză hipocelulară.

Multe plăci la autopsie constau exclusiv din țesut fibros și uneori calcificat, fără bazine de lipide extracelulare sau un miez necrotic. Geneza acestor plăci fibrocalcice nu este pe deplin înțeleasă (vezi Figura 3-2E). Unii patologi cred că dezvoltarea unui nucleu necrotic este condiția prealabilă a fibrozei, iar secționarea secvențială dezvăluie adesea că un nucleu necrotic este prezent în vecinătatea amonte sau în aval a secțiunii cu placă fibrocalcifică. Acolo unde nu este cazul, un miez format inițial se poate fi calcificat sau dispărut din cauza inactivității locale a procesului aterosclerotic sau prin ruperea silențioasă a plăcii cu extrudarea miezului (vezi secțiunea privind Mecanismele de ruptură a plăcii).

Calcifiere

Calcificarea este o trăsătură caracteristică a leziunilor aterosclerotice progresive și crește constant cu vârsta. Granulele microscopice de hidroxiapatită sunt observate inițial, în special în părțile bazale ale leziunilor din bazinele de lipide și la marginea miezurilor necrotice în curs de dezvoltare.45 Veziculele matriceale, corpurile celulare apoptotice și resturile celulare de la SMC-uri și macrofage aflate la moarte din aceste zone par să acționeze ca nidi pentru precipitarea inițială a calciului într-un proces de calcificare a altor țesuturi moi, sub calcificarea altor țesuturi moi. rănire. Calcificările dense care se dezvoltă mai târziu au în cea mai mare parte o matrice fibroasă acelulară subiacentă, fără semne de miez necrotic, inflamație sau angiogeneză.

S-a sugerat că procesele active mediate de celule asemănătoare cu formarea osului sunt implicate în calcificarea plăcii,

dar structura granulelor de calcificare inițială este diferită de cea a osului.46 Cu toate acestea, procesele mediate celular pot fi implicate în conversia ulterioară a microgranulelor în bulgări și plăci mai mari de depozite de calciu, iar metaplazia osoasă se observă ocazional în leziunile care sunt puternic calcificate, incluzând uneori măduva osoasă.45 Interesant; unele studii sugerează că statinele favorizează calcificarea arterei coronare.47

Remodelarea arterială

În timpul formării leziunilor aterosclerotice, segmentul local de vas poate fie să se extindă și prin urmare să păstreze sau chiar să crească lumenul (remodelare expansivă) sau să se micșoreze pentru a-l diminua (remodelare constrictivă). Remodelarea extensivă este regula

generală și explică de ce plăcile atât de puține, chiar mari, provoacă stenoză severă. Poate fi parțial un răspuns homeostatic al peretelui vasului nebolnav la locurile de formare excentrică a plăcii pentru a menține tensiunea de forfecare normală. Cu toate acestea, dovezile tot mai mari sugerează că este în mod predominant un proces fiziopatologic în care enzimele proteolitice secretate de macrofagele plăcilor determină subțirea și cedarea mediului subiacent. Această ipoteză este susținută de observația că creșterea plăcii este frecvent urmată de o creștere paradoxală a ariei lumenului și de faptul că direcția și amploarea remodelării sunt asociate cu compoziția plăcii locale. Remodelarea expansivă este observată mai des în cazul fibroateroamelor, iar amploarea măririi este corelată pozitiv cu inflamația plăcii, atrofia medială și dimensiunea miezului necrotic.9 Mecanismele care stau la baza remodelării constrictive nu sunt bine înțelese, dar apare mai ales cu plăcile fibrocalcificate și poate fi legată de contracția plăcii cicatriciale în timpul secțiunii plăcii cicatriciale de pe SMC. și Trombi încorporați). În mod interesant, remodelarea expansivă poate fi redusă la pacienții cu diabet zaharat.48 Asocierea dintre remodelare și ateroscleroză este un proces în două sensuri. Pe măsură ce plăcile se dezvoltă și ca rezultat peretele arterial se remodelează, modelele de flux local se schimbă și, la rândul lor,

Implicarea transversală de către aterom

Scăderea reală a ariei luminale

poate influența evoluția bolii și în final soarta leziunilor.49

Din cauza remodelării, angiografia nu este utilă pentru diagnosticarea prezenței plăcii aterosclerotice sau pentru măsurarea modificărilor dimensiunii plăcii aterosclerotice cu intervenție medicală (vezi capitolul 10). În mod similar, secțiunile histologice singulare examinate la autopsie nu pot fi folosite pentru a face deduceri despre severitatea stenozei. Așa cum este descris în Figura 3-3, utilizarea termenului de stenoză sau stenoză histologică în literatura de patologie are puțin de-a face cu obstrucția fluxului sanguin.

MANIFESTĂRI CLINICE ALE ATEROSCLEROZEI

Majoritatea oamenilor din societățile industrializate mor cu leziuni aterosclerotice progresive, dar doar o minoritate moare din cauza lor. Mecanismele discutate până acum în acest capitol sunt adesea fără consecințe clinice, iar leziunile dezvoltate sunt asimptomatice de-a lungul vieții; cu toate acestea, unele leziuni ajung să obstrucționeze fluxul sanguin, iar câteva provoacă complicații trombotice care pun viața în pericol.

Stenoza severă, care se poate prezenta ca angină stabilă, este adesea cauzată de un fibroaterom sau de o placă fibroasă. Placa poate fi substanțial calcificată, iar segmentul vasului local este adesea remodelat negativ, dar relația dintre morfologia plăcii, remodelarea arterială și formarea stenozei nu este consistentă. Obstrucția este rareori fatală, cu excepția cazurilor în care cicatrizarea miocardului poate predispune la aritmie letală. IM și alte tipuri de SCA sunt cauzate în principal de un tromb luminal impus unei

plăci aterosclerotice.31 Alte cauze rare de IM sunt emboliile, disecția arterelor, arterele coronare tunel, vasculita, abuzul de cocaină sau traumatismele.50

Ruptura plăcii este cel mai frecvent mecanism de precipitare a trombozei (vezi Animația 3-1). În ruperea plăcii, un defect structural (adică un gol) în capacul fibros al unui fibroaterom expune miezul puternic trombogen la sânge (Figurile 3-4 și 3-5). Materialul miezului necrotic este

Epidemiologie și Fiziopatologia

FIGURA 3-4 Ruptura plăcii. Ruptura unui fibroaterom cu capac subțire cu tromb nefatal și vindecare ulterioară cu formare de țesut fibros și remodelare constrictivă. (Din Bentzon J, et al: Mecanisms of plate formation and rupture. Circ Res 114:1852, 2014.)

FIGURA 3-5 Tromboză cauzată de ruperea plăcii. (A) Placa vinovată este un fibroaterom format din cantități mari de țesut fibros hipocelular (Fi), zone dominate de bazine de lipide extracelulare (LP) și miezuri necrotice (NC) complet dezvoltate. Lumenul este obturat de tromb. (B) Mărire mai mare a insertului din (A). Capacul fibros subțire care acoperă NC mare s-a rupt, iar materialul central, inclusiv cristalele de colesterol (asterisc), a fost propulsat în lumen, unde poate fi găsit la baza trombului. Pata de elastina-tricrom (colagen: albastru). (Din Bentzon J, et al: Mecanisms of plate formation and rupture. Circ Res 114:1852, 2014.)

găsit uneori expulzat din placă și înglobat în tromb, indicând faptul că ruptura și tromboza au coincis, ceea ce susține relația cauză-efect. Ruptura plăcii este un termen bine definit, în timp ce alți termeni, cum ar fi ruperea plăcii și fisurarea, sunt folosiți în mod ambiguu în literatură.31

În cazuri rare, se găsesc calcificări nodulare (noduli calcificați) care ies în lumen printr-un „capac fibros" rupt. Deși controversate, astfel de noduli calcifiați proeminenti au fost sugerați ca un mecanism separat de precipitare a trombozei.12-31 Când nu poate fi identificată nicio ruptură a plăcii, în ciuda unei căutări microscopice amănunțite pe tot segmentul vascular trombozat, se folosește termenul de eroziune a plăcii (Figura 3-6). Acest termen a fost ales deoarece endoteliul lipsește de obicei sub tromb, dar nu se știe dacă a dispărut înainte sau după tromboză. Atât îngroșarea intimală patologică, cât și fibroateroamele pot fi complicate de eroziunea plăcii.

O compilație de date de autopsie însumând 1847 de cazuri din întreaga lume a arătat că cei mai mulți trombi coronarieni fatali sunt asociați cu ruptura plăcii indiferent de prezentarea clinică (IM: 79%; moarte subită coronariană: 65%), vârstă (peste 60 de ani: 77%; mai tineri de 60 de ani: 64%; necunoscut: (%: 5% femei și femei): 5%; sex: 73%; continent (Europa: 72%; Statele Unite: 68%;

Asia 81%).31 Diferența de vârstă și sex este interesantă, iar ruptura s-a dovedit a fi un mecanism deosebit de rar din spatele celor câțiva trombi fatali care apar la femeile aflate în premenopauză. Această diferență de patologie ar putea reflecta efectul protector al sexului

feminin asupra dezvoltării aterosclerozei și faptul că eroziunea are loc pe tipuri anterioare de leziuni, inclusiv îngroșarea patologică a intimalei, mai frecvent decât ruptura plăcii pentru care fibroateroamele sunt singurul substrat. Nu se știe dacă acest punct poate fi extins la alte populații cu risc scăzut. Unele studii au raportat că diabetul, fumatul și nivelul hiperlipidemiei sunt asociate cu mecanismul trombozei în IM, dar nu au fost demonstrate relații consistente, cu excepția sexului și menopauzei.31

Datele autopsiei pot să nu fie reprezentative pentru cazurile de infarct miocardic în general, deoarece autopsiile se efectuează numai la morți și mai ales în cazurile în care moartea a fost neașteptată. Odată cu dezvoltarea cateterelor de tomografie intravasculară cu coerență optică, care au capacitatea de a vizualiza părțile luminale ale leziunilor coronariene la rezoluție mare, acum este posibilă detectarea rupturii plăcii la cei vii (see). Astfel de studii au arătat că ruptura plăcii este, de asemenea, principala cauză a trombozei la supraviețuitori, cea mai mare proporție fiind găsită în rândul celor care prezintă MI cu supradenivelarea ST.51

Mecanisme de ruptură a plăcii

Ruptura plăcii are loc acolo unde capacul este cel mai subțire și cel mai infiltrat de macrofage și celule de spumă macrofage; în plăcile excentrice, cel mai slab punct este adesea marginea capacului sau „regiunea umerilor". Doar capacele fibroase extrem de subțiri sunt expuse riscului de rupere. După cum s-a evaluat prin examinare microscopică, grosimea medie a capacelor rupte în arterele coronare este de numai 23 gm (diametrul unei singure celule de spumă), iar 95% dintre capacele fibroase rupte sunt mai mici de 65 gm. Pe baza acestor observații, Virmani și colegii săi au introdus termenul fibroateroame cu capac subțire (TCFA) pentru fibroateroamele coronariene cu o grosime a capacului fibros mai mică de 65 gm.12 Prin introducerea acestei categorii, majoritatea leziunilor care nu sunt TCFA pot fi clasificate drept candidați puțin probabil pentru producerea de ruptură a plăcii în viitorul apropiat.

Fibroaterom cu capac subțire

Conceptual, dezvoltarea TCFA și ruptura lor ulterioară ar putea fi cel mai bine înțeleasă ca o expansiune a miezului necrotic până când ajunge la suprafață și, la fel ca formarea timpurie a miezului necrotic, degradarea capacului fibros este caracterizată prin moartea celulelor și infiltrarea macrofagelor. Capacele rupte conțin mai puține SMC și mai puțin colagen decât capacele intacte, iar SMC-urile sunt de obicei absente la locul real de ruptură. În același timp, enzimele proteolitice, cum ar fi activatorii plasminogenului, catepsinele și metaloproteinazele matriceale, secretate de macrofagele infiltrate distrug matricea capacului bogată în colagen25-28. concepția greșită că plăcile rupte sunt întotdeauna foarte inflamate. Nu se știe dacă degradarea capacului fibros durează decenii pentru a evolua sau este mult mai dinamică. Cu toate acestea, faptul că fibroateroamele sunt frecvent întâlnite la vârsta de 30 de ani, un moment în care MI este extrem de rar, pare să indice că este un proces lent, care mocnește.

Ruptura unui capac subțire și tromboza ulterioară pot apărea spontan, dar în unele cazuri o creștere temporară a stresului emoțional sau fizic asigură declanșarea finală a evenimentului. Declanșatorii recunoscuți includ activitatea fizică și sexuală, mânia, anxietatea, stresul la locul de muncă, cutremurele, războiul și atacurile teroriste, schimbările de temperatură, infecțiile și consumul de cocaină. De asemenea, activitățile zilnice simple sau ritmul circadian al căilor biologice pot determina debutul IM, care este cel mai frecvent dimineața. Căile de declanșare pot include activarea sistemului nervos simpatic cu creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale care duc la ruperea plăcii sau coagulabilitate crescută și reactivitate trombocitară care duce la un răspuns trombotic accentuat pe plăcile deja rupte. probabil că multe evenimente coronariene care nu sunt precipitate de un declanșator ar fi avut loc în absența declanșatorilor în decurs de câteva săptămâni.9

Mecanisme de eroziune a plăcilor

Mecanismul (mecanismul) care duce la tromb fără ruptură este una dintre cele mai importante întrebări nerezolvate în cercetarea aterosclerozei. Endoteliul de suprafață de sub tromb lipsește de obicei, dar nu au fost identificate caracteristici morfologice distincte ale plăcii subiacente și de ce se pierde endoteliul și tromboza precipitată rămâne evazivă. Plăcile erodate în cazurile de moarte subită sunt adesea puțin calcificate, sunt rareori asociate cu remodelare expansivă și sunt mai puțin inflamate decât plăcile rupte. În plus, partea leziunii aflată în imediata apropiere a trombului este adesea bogată în SMC, versican, hialuronan și colagen de tip III.12,53 Cu toate acestea, alții au raportat inflamație focalizată imediat sub trombul suprapus în IM fatal. eroziunea nu reprezintă un singur, ci mai multe mecanisme diferite care duc la tromboză.

Vasospasmul a fost sugerat ca cauza leziunilor endoteliale, iar eroziunile sunt de obicei observate cu leziuni care prezintă un mediu bine dezvoltat cu SMC-uri contractile, care diferă de alte tipuri de leziuni, inclusiv leziuni rupte unde mediul de bază este subțire și dezorganizat. În plus, conținutul ridicat de hialuronan poate face celulele endoteliale susceptibile la apoptoză și, împreună cu neutrofilele recrutate și formarea capcanelor extracelulare pentru neutrofile, poate conduce la descuamarea endotelială.54

Morfologia identică cu cea a eroziunii plăcii poate fi adesea găsită în secțiunile din amonte sau din aval de ruptură a plăcii cu un tromb fatal suprapus,12 și este posibil ca unele dintre mecanismele care conduc la trombul cu eroziunea plăcii să ajute la stabilizarea și accentuarea formării trombului după ruptură. Studiile de autopsie indică faptul că doar o minoritate de rupturi duc la simptome clinice, în timp ce celelalte se vindecă în tăcere doar cu tromb mural.55 Ipotetic, pierderea proprietăților antitrombotice ale suprafeței plăcii, care în extremă se poate prezenta ca eroziune a plăcii, ar putea fi un factor determinant între aceste rezultate, împreună cu factorii trombogeni circulanți.

Trombogenitatea plăcii și tromboza

Există trei determinanți majori ai trombozei coronariene - substratul trombogen local (placă), tulburările de flux local (stenoza) și tendința trombotică sistemică (sânge) - care este cunoscută sub numele de triada Virchow.56

Miezul necrotic expus sângelui prin ruperea plăcii pare a fi foarte trombogen, ceea ce este cel mai probabil cauzat de un conținut ridicat de factor tisular și microparticule apoptotice protrombotice.57 Fluxul rapid și forțele mari de forfecare promovează tromboza arterială (vs. venoasă) prin activarea trombocitelor indusă de forfecare, iar importanța trombocitelor și a efectului de coagulare este documentată de coagulare. agenți antiplachetari și anticoagulante la pacienții cu risc de tromboză coronariană.58 În cazul rupturii și eroziunii plăcii, factorul tisular circulant și microparticulele protrombotice pot influența răspunsul trombotic care rezultă.57 Fumatul predispune indivizii la CHD cel puțin parțial prin creșterea propensiunii trombotice sistemice.4

Materialul plăcii se găsește uneori intercalate în tromb, ceea ce indică faptul că tromboza severă a apărut imediat după ruperea plăcii. Cu toate acestea, stratificarea majorității trombilor coronarieni și prezența tromboembolilor în miocardul distal față de trombii în evoluție indică faptul că de obicei răspunsul trombotic este dinamic. Valurile de tromboză și tromboză, adesea cu vasospasm concomitent, apar pe scara de timp a zilelor înainte de producerea ocluziei fatale (Figura 3-7). Obstrucția inițială a fluxului este de obicei cauzată de agregarea trombocitară, dar ulterior, fibrina poate stabiliza trombul bogat în trombocite. Trombii murali mai mici se pot vindeca în tăcere. Trombii neocluzivi sau tranzitoriu ocluzivi sunt frecventi în infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST, iar trombii mai stabili și ocluzivi predomină în infarct miocardic cu supradenivelare. O componentă trombotică critică este, de asemenea, obișnuită în leziunile vinovate responsabile de stop cardiac în afara spitalului și moarte subită coronariană (vezi capitolul 13 și capitolul 28).31

Placi vindecate și trombi încorporați

Un model neuniform sau stratificat de colagen dens de tip I (mai vechi) și aranjat vag de tip III (mai tânăr), care este considerat a indica o ruptură a plăcii vindecate, poate fi identificat în multe plăci coronare, în special în cele care provoacă stenoze cronice de grad înalt9.

Aceste observații sunt orientative și este posibil ca o morfologie similară să poată rezulta dintr-o explozie de creștere a plăcii fără ruptură și tromboză. În mod remarcabil, se observă, de asemenea, plăci cu mai multe straturi („capsele fibroase îngropate”)

FIGURA 3-7 Tromboza coronariană. (A) Răspunsul trombotic la ruptura plăcii este adesea dinamic, dezvăluit de o structură stratificată a trombului și tromboembolismul distal. (B) Trombul stratificat la o mărire mai mare. Vasomoția locală poate contribui la obstrucția dinamică a fluxului cauzată de o leziune vinovată aterotrombotică. Colorație tricrom (tromb: roșu, colagen: albastru, miez necrotic: incolor).

la modelele de șoarece în care ruptura și tromboza sunt extrem de rare. Cu toate acestea, acceptând această avertizare, constatările combinate indică faptul că rupturile și eroziunile silențioase ale plăcii sunt importante pentru creșterea plăcii și dezvoltarea stenozei cronice (vezi Figura 3-4). Această noțiune poate explica de ce stenoza coronariană cronică se dezvoltă adesea într-o manieră mai degrabă fazică decât liniară, formându-se în locuri care au fost doar nesemnificativ îngustate într-o angiografie antecedentă.59

Regresia plăcilor

Scăderea LDL la pacienții cu CHD reduce riscul de evenimente recurente, dar modificările dimensiunii plăcii sunt lente și de amploare modestă.60 În schimb, efectele benefice sunt explicate prin modificări ale morfologiei plăcii. Analizele specimenelor de endarterectomie carotidiană, imagistică și experimente pe animale au arătat că scăderea eficientă a LDL duce la rezolvarea inflamației, pierderea nevaselor și reduceri ale lipidelor extracelulare și a miezului necrotic, în timp ce cantitatea de calcificare atât la animale, cât și la oameni poate crește.25,47 Este de înțeles ca aceste modificări să reducă riscul de ruptură a plăcii. Încă nu a fost stabilit dacă riscul de tromboză prin eroziune este redus.

POVĂ PLACĂ

În cercetare și practica clinică, este nevoie de a caracteriza ateroscleroza sau plăcile individuale pentru câteva caracteristici importante și măsurabile care transmit starea procesului bolii și riscul de progresie. Astfel de variabile pot fi folosite ca obiective pentru studiile clinice și ca instrumente de predicție a riscurilor pentru a ghida deciziile cu privire la terapii. Unii dintre termenii folosiți în acest domeniu sunt povara plăcii, activitate și vulnerabilitate.

Povara plăcii este o măsură a extinderii aterosclerozei în organism sau într-un anumit pat vascular, indiferent de compoziția celulară și activitatea plăcilor, și este un estimator important al riscului de IM55,61. Poate fi măsurat direct ca volum al plăcii, exemplificat prin ecografie intravasculară coronariană (vezi capitolul 10) sau cu unele ecografii tridimensionale care sunt corelate cu ecografia carotidiană sau tridimensională. ateroscleroza, cum ar fi măsurarea scorului de calciu coronarian prin tomografie computerizată (vezi capitolul 9) sau indicele de presiune gleznă-brahială. Deoarece ateroscleroza este o boală multifocală care afectează întreaga vasculatură, având o încărcare mare de placă într-un teritoriu vascular (de exemplu, carotide sau membre inferioare) este un marker al bolii avansate în alte teritorii, în special în arterele coronare, datorită susceptibilității ridicate a acestora la ateroscleroză.62,63.

ACTIVITATE PLACĂ

Activitatea bolii sau a plăcilor individuale este un concept important, dar slab definit. Este important deoarece capacitatea de a măsura fidel activitatea bolii (de exemplu, prin imagistică neinvazivă [vezi capitolul 10] sau un biomarker circulant [vezi capitolul 8]) ar fi

un instrument important pentru descoperirea de noi factori cauzali și pentru demonstrarea eficacității noilor terapii în studii clinice mici „dovadă de concept". Mai mult, a nu fi nevoie să se bazeze pe obiectivele clinice pentru a măsura efectul ar deschide calea cercetării

și, eventual, tratament preventiv în stadiile incipiente ale bolii, unde se pare că știm mai multe despre procesele fiziopatologice și unde boala poate fi mai modificabilă.

Activitatea bolii aterosclerotice nu are o semnificație simplă, definită.64 Adesea este considerată inflamație, măsurată, de exemplu, ca densitatea macrofagelor în plăci. Această conceptualizare este rezonabilă din cauza rolului central al inflamației vasculare în dezvoltarea plăcii. Cu toate acestea, există o mare diferență de importanță clinică între inflamația unei leziuni aterosclerotice precoce și inflamația focalizată a unui capac fibros care poate duce la ruptură și tromboză. Mai multe alte procese din plăcile aterosclerotice ar putea fi incluse sub titlul activității plăcii, inclusiv necroza plăcii, care constituie poate cea mai dăunătoare activitate a bolii. Neovascularizarea (angiogeneza), endoteliul permeabil și hemoragia plăcii însoțesc adesea inflamația și constituie alți potențiali biomarkeri ai activității bolii.65

VULNERABILITATEA PLACEI

S-au depus mult efort pentru a recunoaște caracteristicile patologice ale plăcilor vulnerabile (sau, în mod sinonim, plăci predispuse la tromboză sau plăci cu risc ridicat) pentru a prezice care plăci sunt expuse riscului de a precipita tromboză și pentru a înțelege mecanismele care conduc la formarea lor (adică acele plăci cu risc ridicat de tromboză pe termen scurt).31

În mod remarcabil, cauzarea trombozei nu este același lucru cu provocarea IM. Multe rupturi și eroziuni sunt asimptomatice pe termen scurt, deși uneori pot duce la îngustarea coronariană treptată (vezi Figura 3-4).55 Pacientul vulnerabil este un termen folosit pentru a descrie pacienții cu risc ridicat pe termen scurt de apariție a unui eveniment clinic acut. Acest risc ridicat depinde de sarcina plăcii, de vulnerabilitatea plăcii, de tendința trombotică sistemică și de susceptibilitatea miocardică la ischemie și aritmie.

În secțiunile următoare, vom discuta pe scurt caracteristicile plăcilor presupuse a fi cu un risc ridicat de rupere. Celelalte tipuri de plăci vulnerabile predispunând la tromboză cu eroziune sau eventual nodul calcificat rămân prost înțelese. Pentru clinician, este important să știe că simpla prezență a nodulilor calcifiați detectați prin ecografie intravasculară (IVUS) în intima nu este asociată cu un risc viitor crescut de trombi.66

Plăci predispuse la rupere

Tabelul 3-1 prezintă caracteristicile pentru care au fost raportate diferențe semnificative statistic între fibroateroamele rupte și nerupte. Placa ruptă prototip este un TCFA cu un miez necrotic mare și infiltrație de macrofage în capac (Figura 3-8). Deoarece doar câteva TCFA există în mod obișnuit simultan67, riscul de ruptură este limitat la un grup mic de leziuni în orice moment. În concordanță cu importanța lor pentru precipitarea rupturilor

letale ale plăcii coronare, TCFA tind să se aglomereze în segmentele proximale ale arterelor coronare majore, unde se observă și cele mai multe rupturi de plăci și trombi.31

Miez necrotic

Dacă nu este prezent un miez necrotic, nu există un capac fibros care să se rupă. În mod constant, lipsa miezurilor necrotice printre leziunile nevinovate din arterele coronare proximale indică un prognostic favorabil după MI.68 Cu toate acestea, un nucleu necrotic mai mare conferă, de asemenea, un risc mai mare decât unul mic.9 Importanța dimensiunii miezului necrotic pentru stabilitatea plăcii este de înțeles, deoarece lipsa totală a colagenului de susținere în capacul fibros bogat în lipide este de înțeles. Un miez necrotic mare poate crește, de asemenea, trombogenecitatea materialului plăcii și, prin urmare, riscul unui eveniment clinic în cazul rupturii plăcii.57

Dimensiunea plăcii și severitatea stenozei

Studiile angiografice retrospective și studiul prospectiv PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) au arătat că plăcile cu stenoză severă prezintă un risc mai mare de producere a evenimentelor clinice decât plăcile care nu provoacă stenoză sau nu provoacă stenoză nesevera. înainte.69 Această epidemiologie este în concordanță cu distribuția TCFA, așa cum arată o combinație

TABELUL 3-1 Caracteristicile plăcilor rupte*

Tromb

Miez necrotic mare (>30% din placa)

Capă fibroasă care acoperă miezul necrotic

Subțire (grosimea de obicei <65 ^m)

Densitate mare de macrofage

Puține celule musculare netede

Remodelare extinsă care păstrează lumenul

Neovascularizare din vasele vasorum

Hemoragia în plăci

Inflamație adventițială/perivasculară

Calcificare „pată”.

*Se presupune că aceleași caracteristici, cu excepția rupturii capacului și a trombului luminal, caracterizează plăcile vulnerabile de tip predispus la ruptură.

FIGURA 3-8 Fibroaterom cu capac subțire cu inflamație în calotă. (A și B) Placa este compusă predominant din țesut fibros și un miez necrotic (NC) cu un capac fibros extrem de subțire (FC). (C) Colorarea pentru CD68 (macrofage: roșu) vizualizează macrofage abundente în capacul fibros, dar alte părți ale plăcii nu sunt inflamate. (D) Mărire mai mare a insertului în (C). Capacul conține foarte puține celule musculare netede (nu sunt prezentate). Macrofage moarte fără nuclei sunt văzute în miezul necrotic (asterisc). Penetrarea mediului de contrast (CO) injectat postmortem din lumen în NC dezvăluie că în acest caz particular este prezentă o ruptură FC într-un segment adiacent. HE, hematoxilină și eozină. (Din Bentzon J, et al: Mecanisms of plate formation and rupture. Circ Res 114:1852, 2014.)

angiografie și studiu de imagistică tomografică în coerență optică a leziunilor nevinovate (vezi capitolul 10).70 Leziunile care au provocat stenoză severă au fost de două ori mai probabil să fie TCFA decât leziunile cu stenoză nesevera, dar numărul total de TCFA cu stenoză nesevera a fost de trei ori mai mare decât cele cu stenoză severă. Stenoza ușoară preexistentă a majorității TCFA și a plăcilor rupte se explică prin remodelare expansivă, deoarece astfel de leziuni sunt, în medie, mari.

Noțiunea de lungă durată conform căreia leziunile coronariene obstructive ușoare până la moderate sunt responsabile pentru majoritatea infarctului miocardic a fost contestată de studiile care au descris o îngustare semnificativă în zilele premergătoare MI.59,71 Cu toate acestea, îngustarea semnificativă cu puțin timp înainte de IM poate fi rezultatul (mai degrabă decât un precursor) pentru ruptură. de asemenea, hemoragie de înaltă presiune în placă prin suprafața ruptă, dând naștere la expansiunea rapidă a plăcii care nu răspunde la tromboliză și trombectomie de aspirație și, așa cum sa discutat anterior, relația temporală dintre ruptura plăcii și IM este adesea prelungită.

Alte caracteristici asociate

Alte caracteristici care sunt asociate cu leziunile rupte includ neovascularizarea, hemoragia plăcii, un model „petat” de calcificări și inflamația adventială. Cu toate acestea, o importanță deosebită a acestor caracteristici constă în faptul că sunt ținte credibile pentru imagistica neinvazivă, în contrast cu grosimea capacului fibros, care este mult sub limita de rezoluție a tehnicilor neinvazive (vezi capitolul 10).

Valoarea predictivă a caracteristicilor vulnerabile ale plăcii

Absența TCFA la un pacient indică un risc scăzut iminent de ruptură a plăcii și tromboză, dar ce risc este conferit de prezența acestora? În studiul PROSPECT, doar o minoritate de histologie virtuală (VH)-TCFA identificate de VH-IVUS au condus la evenimente coronariene (în cea mai mare parte angină progresivă) la o urmărire mediană de 3,4 ani. abordarea terapeutică a plăcilor predispuse la rupere.55 Cu toate acestea, este important de menționat că performanța și rezoluția VH-IVUS nu permit identificarea TCFA așa cum le definesc patologii73, iar utilizarea unor metode mai precise în studiile viitoare poate duce la

rezultate diferite. Celelalte caracteristici vulnerabile ale plăcii nu sunt suficient de specifice pentru a prezice soarta leziunilor individuale, dar este posibil, deși nu este încă stabilit,55 ca o prevalență ridicată a caracteristicilor plăcii vulnerabile, cum ar fi miezurile necrotice mari, printre leziunile la un individ să indice un risc mai mare decât ar fi prezis doar prin măsurarea încărcării plăcii.

PERSPECTIVE PENTRU PREVENIRE

Patologia ne învață că ateroscleroza este o boală care progresează pe tot parcursul vieții, iar o viață lungă este cel mai important factor de risc pentru moarte sau apariția simptomelor de ateroscleroză. Cu cât indivizii trăiesc mai mult, cu atât este mai probabil ca aceștia să experimenteze consecințele poverii unei vieți de expunere la factorii de risc. O durată de viață mai lungă, datorită îmbunătățirii condițiilor socio-economice și a îngrijirii sănătății, este cauza centrală a epidemiei globale de boli cardiovasculare.74 Mortalitatea ajustată în funcție de vârstă din cauza CHD a scăzut substanțial în ultimele decenii, dar pentru că scăderea se explică parțial prin îmbunătățirea supraviețuirii după IM, iar mai multe persoane devin expuse riscului de CHD din cauza unei populații îmbătrânite, este încă susținută de jumătate. căutarea de noi perspective în patobiologia aterotrombozei poate defini noi căi pentru diagnostic, stratificarea riscului și terapie.

Referințe clasice

Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plate disruption, Circulation 92:657, 1995.

Stary HC, et al.: O definiție a tipurilor avansate de leziuni aterosclerotice și o clasificare histologică a aterosclerozei. Un raport al Comitetului pentru Leziuni Vasculare al Consiliului pentru Arterioscleroză, Asociația Americană a Inimii, Circulation 92:1355, 1995.

Virmani R, et al.: Lecții de la moartea coronariană subită: o schemă de clasificare morfologică cuprinzătoare pentru leziunile aterosclerotice, Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:1262, 2000.

Referințe

Martin SS, Blumenthal RS, Miller M: LDL colesterol: cu cât este mai mic, cu atât mai bine, Med Clin North Am 96:13, 2012.

Nordestgaard BG, și colab.: Hipercolesterolemia familială este subdiagnosticată și subtratată în populația generală: îndrumări pentru clinicieni pentru prevenirea bolii coronariene: declarație de consens a Societății Europene de Ateroscleroză, Eur Heart J34:3478, 2013.

Lim SS, et al.: O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și a vătămărilor atribuibile la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010, Lancet 380:2224, 2012.

Willey J, Gonzalez-Castellon M: Nivelul de colesterol și accidentul vascular cerebral: o relație complexă, JAMA Intern Med 173:1765, 2013.

MazzoneT: Scăderea intensivă a glicemiei și prevenirea bolilor cardiovasculare în diabet: reconcilierea datelor recente din studiile clinice, Circulation 122:2201, 2010.

Barua RS, Ambrose JA: Mecanisme de tromboză coronariană în expunerea la fumul de țigară, Arterioscler Thromb Vasc Biol 33:1460, 2013.

Go AS, et al.: statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-actualizare 2014: un raport de la Asociația Americană a Inimii, Circulation 129:e28, 2014.

Fowkes FGR, și colab.: Comparația estimărilor globale ale prevalenței și factorilor de risc pentru boala arterială periferică în 2000 și 2010: o revizuire și o analiză sistematică, Lancet 382:1329, 2013.

Bentzon JF, și colab.: Mecanisme de formare și ruptură a plăcii, Circ Res 114:1852, 2014.

Jansen H, Samani NJ, Schunkert H: Studii de randomizare mendeliană în boala arterei coronare, Eur Heart J 35:1917, 2014.

Stary HC: Istoria naturală și clasificarea histologică a leziunilor aterosclerotice: o actualizare, Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:1177, 2000.

Virmani R, et al.: Lecții de la moartea coronariană subită: o schemă de clasificare morfologică cuprinzătoare pentru leziunile aterosclerotice, Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:1262, 2000.

Randolph GJ: Mecanisme care reglează sarcina macrofagelor în ateroscleroză, Circ Res 114:1757, 2014.

Fogelstrand P, Boren J: Reținerea lipoproteinelor aterogene în peretele arterei și rolul său în aterogeneză, Nutr Metab Cardiovasc Dis 22:1, 2012.

Hartiala O, și colab.: Factorii de risc pentru adolescență sunt predictivi pentru calcificarea arterei coronare la vârsta mijlocie: studiul riscului cardiovascular la tineri finlandezi, J Am Coll Cardiol 60:1364, 2012.

Lichtman AH, et al.: Imunitatea adaptivă în aterogeneză: noi perspective și abordări terapeutice, J Clin Invest 123:27, 2013.

Libby P, Lichtman AH, Hansson GK: Mecanisme efectoare imune implicate în ateroscleroză: de la șoareci la om, Immunity 38:1092, 2013.

Libby P, et al.: Inflamația și rezoluția sa ca determinanți ai sindroamelor coronariene acute, Circ Res 114:1867, 2014.

Steinberg D: Ipoteza modificării LDL a aterogenezei: o actualizare, J Lipid Res 50 (Suppl): S376, 2009.

Allahverdian S, și colab.: Contribuția celulelor musculare netede intimale la acumularea de colesterol și celulele asemănătoare macrofagelor în ateroscleroza umană, Circulation 129:1551, 2014.

Feil S, și colab.: Transdiferențierea celulelor musculare netede vasculare la celule asemănătoare macrofagelor în timpul aterogenezei, Circ Res 115:662, 2014.

Sheedy FJ și colab.: CD36 coordonează activarea inflamazomului NLRP3 prin facilitarea nucleării intracelulare a liganzilor solubili în liganzi sub formă de particule în inflamația sterilă, Nat Immunol 14:812, 2013.

Stoger JL, și colab.: Distribuția markerilor de polarizare a macrofagelor în ateroscleroza umană, Atherosclerosis 225:461, 2012.

van Dijk RA, și colab.: O schimbare a amprentei inflamatorii precede instabilitatea plăcii: o evaluare sistematică a aspectelor celulare ale răspunsului imun adaptativ în ateroscleroza umană, J Am Heart Assoc 4:e001403, 2015.

Libby P: Mecanismele sindroamelor coronariene acute și implicațiile lor pentru terapie, N Engl J Med 368:2004, 2013.

Peled M, Fisher EA: Aspecte dinamice ale polarizării macrofagelor în timpul progresiei și regresiei aterosclerozei, Front Immunol 5:579, 2014.

Clarke MC, Bennett MR: Cauză sau consecință: ce face apoptoza macrofagelor în ateroscleroză? Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:153, 2009.

Moore KJ, Tabas I: Macrofage în patogeneza aterosclerozei, Cell 145:341,2011.

Seimon TA și colab.: Lipidele aterogene și lipoproteinele declanșează apoptoza dependentă de CD36-TLR2 la macrofagele supuse stresului reticulului endoplasmatic, Cell Metab 12:467, 2010.

Tabas I: Moartea macrofagelor și rezoluția defectuoasă a inflamației în ateroscleroză, Nat Rev Immunol 10:36, 2010.

Falk E, et al.: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view, Eur Heart J 34: 719, 2013.

Marsch E, Sluimer JC, Daemen MJ: Hipoxia în ateroscleroză și inflamație, Curr Opin Lipidol 24:393, 2013.

Moreno PR, Purushothaman M, Purushothaman KR: Neovascularizarea plăcii: mecanisme de apărare, trădare sau război în curs, Ann NYAcadSci 1254:7, 2012.

Sluimer JC și colab.: Microvasele cu pereți subțiri în plăcile aterosclerotice coronare umane arată relevanța joncțiunilor endoteliale incomplete a integrității structurale compromise pentru scurgerea microvasculară intraplacă, J Am Coll Cardiol 53:1517, 2009.

JeneyV, Balla G, Balla J: Globule roșii, hemoglobină și hem în progresia aterosclerozei, Front Physiol 5:379, 2014.

Nielsen MJ, Moller HJ, Moestrup SK: Hemoglobin and hem scavenger receptors, Antioxid Redox Signal 12:261, 2010.

Boyle JJ și colab.: Hemoragia coronariană intraplacă evocă un fenotip nou de macrofag ateroprotector, Am J Pathol 174:1097, 2009.

FinnAV și colab.: Hemoglobina direcționează diferențierea macrofagelor și previne formarea celulelor spumoase în plăcile aterosclerotice umane, J Am Coll Cardiol 59:166, 2012.

Cahill LE și colab.: Genotipul haptoglobinei este un marker consistent al riscului de boală coronariană în rândul persoanelor cu hemoglobină glicozilată crescută, J Am Coll Cardiol 61:728, 2013.

Purushothaman M, et al.: Deteriorarea dependentă de genotip a clearance-ului hemoglobinei crește răspunsul oxidativ și inflamator în ateroscleroza diabetică umană, Arterioscler Thromb Vasc Biol 32:2769, 2012.

Campbell JH, Campbell GR: Smooth muscle phenotypic modulation—o personal experience, Arterioscler Thromb Vasc Biol 32:1784, 2012.

Bentzon JF, și colab.: Celulele musculare netede în ateroscleroză provin din peretele local al vasului și nu celulele progenitoare circulante la șoarecii knockout apoE, Arterioscler Thromb Vasc Biol 26:2696, 2006.

Gomez D, și colab.: Detectarea modificărilor histonelor la loci specifici genei în celule individuale în secțiuni histologice, Nat Meth 10:171, 2013.

Bennett MR: Viață și moarte în placa aterosclerotică, Curr Opin Lipidol 21:422, 2010.

Otsuka F, et al.: A progresat înțelegerea noastră despre calcificarea în ateroscleroza coronariană umană? Arterioscler Thromb Vasc Biol 34:724, 2014.

Bertazzo S: Microscopia electronică nano-analitică dezvăluie perspective fundamentale asupra calcificării țesutului cardiovascular uman, Nat Mater 12:576, 2013.

Puri R, și colab.: Impactul statinelor asupra calcificării coronariene în serie în timpul progresiei și regresiei ateromului, J Am Coll Cardiol 65:1273, 2015.

Puri R, și colab.: Natura distinctivă a bolii vasculare aterosclerotice în diabet: perspective patofiziologice și morfologice, CurrDiab Rep 12:280, 2012.

Stone PH, și colab.: Predicția progresiei bolii coronariene și a rezultatelor clinice folosind profilarea vasculară a stresului de forfecare endotelială și a caracteristicilor plăcii arteriale: studiul PREDICTION, Circulation 126:172, 2012.

Bastante T, et al.: Nonatherosclerotic causes of acute coronary syndrome: recognition and management, Curr Cardiol Rep 16:543, 2014.

Jia H, și colab.: Diagnosticul in vivo al eroziunii plăcii și al nodulului calcificat la pacienţii cu sindrom coronarian acut prin tomografie intravasculară de coerență optică, J Am Coll Cardiol 62:1748, 2013.

Mittleman MA, Mostofsky E: Declanșatorii fizici, psihologici și chimici ai evenimentelor cardiovasculare acute: strategii preventive, Circulation 124:346, 2011.

Kramer MC, și colab.: Relația vindecării trombului cu morfologia plăcii subiacente în moartea coronariană subită, J Am Coll Cardiol 55:122, 2010.

Quillard T și colab.: TLR2 și neutrofilele potențează stresul endotelial, apoptoza și detașarea: implicații pentru eroziunea superficială, Eur Heart J 36:1394, 2015.

Arbab-Zadeh A, Fuster V: Mitul „plăcii vulnerabile": trecerea de la un accent pe leziunile individuale la povara bolii aterosclerotice pentru evaluarea riscului de boală coronariană, J Am Coll Cardiol 65:846, 2015.

Badimon L, Vilahur G: Formarea trombozei pe leziunile aterosclerotice și ruptura plăcii, J Intern Med 276:618, 2014.

Rautou PE, et al.: Microparticules, vascular function, and atherothrombosis, Circ Res 109:593, 2011.

WeitzJI: Perspective asupra rolului trombinei în patogeneza ischemiei recurente după sindromul coronarian acut, Thromb Haemost 112:924, 2014.

Puri R, și colab.: Aterom coronarian cu risc ridicat - interacțiunea dintre ischemie, sarcina plăcii și progresia bolii, J Am Coll Cardiol 63:1134, 2014.

Nicholls SJ, et al.: Efectul a două regimuri intensive de statine asupra progresiei bolii coronariene, N Engl J Med 365:2078, 2011.

Baber U, et al.: Prevalența, impactul și valoarea predictivă a detectării aterosclerozei coronariene și carotide subclinice la adulții asimptomatici: studiul BioImage, J Am Coll Cardiol 65:1065, 2015.

Hussein AA, și colab.: Boala arterială periferică și progresia aterosclerozei coronariene, J Am Coll Cardiol 57:1220, 2011.

Sillesen H, și colab.: Sarcina plăcii carotide ca măsură a aterosclerozei subclinice: comparație cu alte teste pentru boala arterială subclinică în studiul High Risk Plaque BioImage, JACC Cardiovasc Imaging 5:681, 2012.

Fryburg DA, Vassileva MT: Dezvoltarea medicamentelor pentru ateroscleroză în pericol: nevoia de biomarkeri predictivi ai răspunsului la tratament, Sci Transl Med 3:72cm6, 2011.

Sluimer JC, Daemen MJ: Concepte noi în aterogeneză: angiogeneză și hipoxie în ateroscleroză, J Pathol 218:7, 2009.

XuY, și colab.: Prevalența, distribuția, predictorii și rezultatele pacienților cu noduli calcificați în arterele coronare native: o analiză cu ultrasunete intravasculară cu 3 vase de la Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT), Circulation 126:537, 2012.

Cheruvu PK și colab.: Frecvența și distribuția fibroateromului cu capac subțire și a plăcilor rupte în arterele coronare umane: un studiu patologic, J Am Coll Cardiol 50:940, 2007.

Dohi T, și colab.: Fenotipul leziunii non-fibroatherom și rezultatele clinice pe termen lung, JACC Cardiovasc Imaging 6:908, 2013.

Stone GW, et al.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene, N Engl J Med 364:226, 2011.

Tian J, și colab.: Prevalența și caracteristicile TCFA și gradul stenozei arterei coronare: un studiu OCT, IVUS și angiografic, J Am Coll Cardiol 64:672, 2014.

Niccoli G, et al.: Sunt leziunile vinovate sever stenotice? JACC Cardiovasc Imaging 6:1108, 2013.

Kubo T, și colab.: Natura dinamică a morfologiei leziunilor arterei coronare evaluată prin caracterizarea țesutului cu ultrasunete intravascular cu histologie virtuală în serie, J Am Coll Cardiol 55:1590, 2010.

Falk E, Wilensky RL: Predicția evenimentelor coronariene prin imagistica intravasculară, JACC Cardiovasc Imaging 5:S38, 2012.

Murray CJ, Lopez AD: Măsurarea poverii globale a bolii, N Engl J Med 369:448, 2013.

FusterV, Mearns BM: Paradoxul CVD: mortalitate vs prevalență, Nat Rev Cardiol 6:669, 2009.

Nabel EG, Braunwald E: A tale of coronary artery disease and myocardial infarct, N Engl J Med 366:54, 2012.

Heidenreich PA, și colab.: Prognoza viitorului bolilor cardiovasculare în Statele Unite: o declarație de politică de la American Heart Association, Circulation 123:933, 2011.

Mecanisme de leziune ischemică miocardică, vindecare și remodelare

Matthias Nahrendorf, Filip K. Swirski și Peter Libby

EVOLUȚIA CONCEPTELOR PRIVIND MECANISME ALE INFARCTULUI DE MIOCARD

Perspectivă istorică

Studiul științific al mecanismelor infarctului miocardic (IM) a avut loc surprinzător de recent. Heberden și-a publicat descrierea surprinzător de contemporană a anginei pectorale în 1772. Primul articol din predecesorul New England Journal of Medicine, publicat în 1812, a descris un caz nord-american de angină pectorală care a ajuns la autopsie. Autorul, John Warren, a concluzionat că, deoarece arterele coronare au fost mărite, ele „nu au fost în mod esențial legate de angina pectorală și, prin urmare... nu sunt cauza bolii". În schimb, observatorii britanici au propus anterior o asociere între „osificarea" arterelor coronare și angina pectorală pe baza observațiilor anecdotice ale autopsiei.

Deși medicii din vremea lui Morgangni și Corvisart și marii patologi germani din secolul al XIX-lea au descris anevrisme cardiace sau „degenerescență grasă", legătura dintre angina pectorală, boala coronariană și IM s-au unit abia la începutul secolului al XX-lea. Medicii ruși

Obrastzow și Straschesko au articulat legătura dintre tromboza coronariană și angina pectorală prelungită. În 1912, James Herrick a descris supraviețuirea persoanelor cu tromboză coronariană, o situație care anterior era considerată invariabil fatală. Samuel A. Levine, cardiolog la Spitalul Peter Bent Brigham din Boston (actual Spitalul Brigham și Femei), în monografia sa din 1929 despre „Tromboza coronariană” a trecut în revistă legătura dintre boala coronariană și IM. Levine a publicat un raport cu două cazuri de tromboză coronariană, inclusiv unul diagnosticat antemortem în 1918, care a conectat în mod clar această constatare patologică cu MI (Figura 4-1). Apariția electrocardiografiei la începutul secolului al XX-lea a ajutat, de asemenea, la clarificarea entității IM, oferind o metodă neinvazivă de detectare a injuriei miocardice, ischemiei și ischemice. Monografia lui Herrick din 1942 despre istoria cardiologiei a evidențiat confuzia care a predominat anterior cu privire la sindroamele coronariene acute (SCA) și patogeneza acestora. El a declarat: „A trecut mult înainte să se realizeze că firul Ariadnei care a ghidat cineva prin labirintul anginei pectorale, infarctului, rupturii, anumite forme de pericardită și a insuficienței cardiace acute și cronice era boala arterei coronare”.

Până în anii 1970, încă s-a generat controverse cu privire la cauzalitatea trombozei coronariene în MI.1 Ascendența arteriografiei coronariene selective a sporit interesul pentru vasospasmul coronarian ca proces patogen care a condus la ischemie miocardică. Introducerea blocantelor canalelor de calciu ca instrumente farmacologice pentru tratarea vasospasmului a stimulat acest interes. Apariția agenților fibrinolitici și succesul acestora în restabilirea fluxului coronarian la unii pacienți cu IM cu supradenivelarea ST (STEMI) a adus tromboza în prim-plan ca mecanism patologic pentru IM.

În evaluarea stării actuale a cunoștințelor prezentate în acest capitol, cititorii ar trebui să reflecte că această istorie ilustrează gradul în care constructele patofiziologice depind de instrumentele vremii și modul în care conceptele evoluează pe măsură ce apar noile metodologii. Instrumentele de astăzi ne constrâng, probabil, viziunea, iar sinteza pe care o oferim aici va necesita fără îndoială revizuită pe măsură ce vom afla mai multe.

Conceptul de mutabilitate a infarctului miocardic: echilibrul cererii și ofertei de oxigen, reperfuzie și remodelare

Până în anii 1970, cei mai mulți au considerat MI ca un eveniment „tot sau nimic”. Indivizii au trecut brusc de la starea de sănătate aparentă bună sau angina stabilă la infarct miocardic acut, ca și cum ar fi fost loviti de fulger. Tratamentul sa concentrat pe ameliorarea simptomelor și nu a cuprins eforturile de modificare a infarctului, apoi considerat finalizat la prezentare. La sfârșitul anilor 1950 până în anii 1960, investigațiile fiziologice riguroase au delimitat factorii care determină cerințele miocardice pentru oxigen. Acest domeniu de cercetare a oferit o bază științifică pentru conceperea ischemiei miocardice ca un dezechilibru între cererea și oferta de oxigen.2 Unii dintre determinanții necesarului de oxigen păreau modificabili. Frecvența, forța de contracție (starea inotropă) și postsarcina au contribuit la cererea miocardică de oxigen. Această recunoaștere a condus la explorarea stimulării și intervenției sinusului carotidian care a redus tensiunea arterială și frecvența

cardiacă ca tratament pentru angina pectorală.3 Implantarea unui stimulator al nervului sinusului carotidian ar putea oferi ameliorarea anginei pectorale.

FIGURA 4-1 Tromb coronarian asociat cu infarctul miocardic. Frontispiciul monografiei lui Samuel A. Levine din 1929 despre „Tromboza coronariană” prezintă un tromb în artera coronară descendentă anterioară stângă cu subțierea apicală și un tromb mural mare în ventriculul stâng. (De la Levine SA: Tromboza coronariană: diferitele sale caracteristici clinice, Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1929.)

Aceste eforturi timpurii au reprezentat evoluții de pionierat în terapia cu dispozitive.

Introducerea agenților p-adrenergici de blocare în anii 1960 a oferit un instrument farmacologic pentru manipularea necesarului de oxigen miocardic (vezi capitolul 13).4 Blocarea stimulilor p-adrenergici ar putea reduce atât frecvența cardiacă, cât și forța de contracție a ventriculului stâng, care sunt doi determinanți cheie ai necesarului de oxigen miocardic. Studiile experimentale la câini cu ligatură a arterei coronare au afirmat conceptul că intervențiile care scad necesarul de oxigen miocardic ar putea limita leziunea miocardică în urma ligaturii arterei coronare, așa cum este determinat de criterii electrocardiografice, histologice și biochimice (vezi și capitolul 24).

Aceste observații au afirmat principiul mutabilității consecințelor unei ocluzii coronariene date. Alte studii fiziologice asupra MI experimentale efectuate la șobolani au dezvăluit un aspect nerecunoscut anterior al răspunsului miocardic la ligatura arterei coronare: remodelarea geometrică expansivă (vezi capitolul 36). După ligatura arterei coronare descendente anterioare stângi, cavitatea ventriculară stângă a inimii de șobolan a prezentat o expansiune regională.7 Această consecință a ligaturii arterei coronare s-a dovedit, de asemenea, mutabilă. Observațiile de pionierat au arătat că întreruperea sistemului renină-angiotensină, așa cum este afectată de administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, ar putea reduce remodelarea expansivă în ventriculii stângi la șobolani în urma ligaturii arterei coronare.8 Observațiile pilot clinice au afirmat translabilitatea acestor rezultate. În cele din urmă, studiile clinice la scară largă au confirmat îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung la pacienții tratați cu intervenții care au întrerupt axa renină-angiotensină-aldosteron.

Aceste scurte rezumate ale lucrărilor efectuate în anii 1970 și 1980 dezvăluie modul în care au apărut concepte recente privind mutabilitatea MI. Descoperirile experimentale, care au fost rapid reduse la practică, au inaugurat era reperfuziei realizată mai întâi de agenți fibrinolitici derivați biologic (de exemplu, streptokinaza), agenți trombolitici derivați prin tehnologia ADN recombinant (de exemplu, activatorul de plasminogen tisular) și au fost urmați de agenți fibrinolitici (vezi capitolul 15). Intervenția percutanată pentru a obține reperfuzia și „salvarea” miocardului infarctant a avut loc în valuri succesive – angioplastie

percutanată cu balon, stenturi metalice goale, stenturi cu eliberare de medicamente și, în prezent, stenturi bioabsorbabile (vezi capitolul 17). Toată această revoluție în înțelegerea noastră fundamentală a relației dintre ocluzia arterei coronare și IM, recunoașterea mutabilității sale și translația în practica clinică a avut loc într-o scară de timp comprimată, doar în ultimele trei sau patru decenii. Construit pe o fundație științifică în plină dezvoltare, tratamentul IM s-a transformat de la o simplă ameliorare simptomatică la intervenții farmacologice și mecanice care modifică boala și consecințele ei în aval, inclusiv aritmiile și dezvoltarea insuficienței cardiace (vezi capitolul 13).

Noi perspective asupra mecanismelor trombozei coronariene

Înțelegerea mecanismelor trombozei coronariene care conduc cel mai adesea la MI a evoluat mână în mână cu evoluția conceptelor noastre cu privire la IM. Capitolul 3 analizează în detaliu starea actuală a fiziopatologiei trombozei arterei coronare, la fel ca și recenziile autorizate.9-10

CONSTATĂRI PATOLOGICE ÎN TIMPUL EVOLUȚIEI ȘI VINDECĂRII INFARCTULUI MIOCARDICII

Conceptul tradițional al secvenței celulare a evenimentelor în infarctul miocardic s-a concentrat în primul rând pe leziunile miocitelor, moartea și „fibroza de înlocuire", care sunt formarea țesutului de granulație, cicatricea provizorie și, în cele din urmă, o cicatrice complet vindecată. Aspectul morfologic a caracterizat diferite stadii ale leziunii miocitelor (Figura 4-2 și Tabelul 4-1). În primele 12 ore apare necroza miocitelor, însoțită de edem manifestat microscopic printr-o distanță crescută între fasciculele de sarcomere. După 12 până la 24 de ore, neutrofilele se acumulează, miocitele mor și apar benzi de contracție. În zilele următoare, moartea miocitelor continuă, iar fagocitele mononucleare încep să înghită rămășițele celulelor muribunde, în special în apropierea zonei de frontieră a infarctului. După prima săptămână începe să se formeze țesutul de granulație, caracterizat prin neoangiogeneză și acumulare de matrice extracelulară. După câteva săptămâni, o matrice extracelulară colagenă bine organizată înlocuiește miocardul funcțional din centrul infarctului.

În epoca actuală, mulți pacienți cu SCA suferă reperfuzie, modificând această secvență clasică de evenimente care caracterizează vindecarea infarctului. Reperfuzia poate salva țesutul miocardic într-un mod care depinde de timpul de restabilire a fluxului sanguin după debutul ischemiei (vezi capitolul 13). Regiunile reperfuzate ale infarctului pot prezenta accentuarea hemoragiei. Reperfuzia poate grăbi, de asemenea, moartea miocitelor lezate ireversibil și poate accentua

formarea benzii de contracție. Chiar și atunci când intervenția restabilește fluxul epicardic, disfuncția microvasculară poate provoca ocluzie microvasculară distală, producând fenomenul „fără reflux" (vezi capitolul 24).

ERA ACTUALĂ: ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN EVOLUȚIA ȘI VINDECAREA INFARCTULUI DE MIOCARDIE

Revoluțiile remarcabile în înțelegerea și tratarea MI, așa cum s-a relatat anterior, au apărut din aplicarea conceptelor și investigațiilor clasice fiziologice și farmacologice. Aceste progrese, care s-au bazat în primul rând pe abordări de realiniere a nepotrivirii între cererea și oferta de oxigen, au acordat o greutate mică răspunsului țesutului miocardic în sine. Comunitatea cardiovasculară a depus eforturi intense pentru a înțelege și modifica fie perfuzia arterei coronare, fie cerințele de oxigen ale mușchiului inimii. Această întreprindere s-a concentrat asupra aspectelor legate de metabolismul intermediar al miocardului și de reglarea forței și frecvenței contracției cardiace, dar a relegat în mare măsură miocardul însuși la rolul de spectator. Mai mult, deși miocitul cardiac a primit o atenție detaliată din partea investigatorilor fiziologici și biochimici, ceilalți constituenți celulari ai inimii, cu posibila excepție a celulelor endoteliale, au primit relativ puțină atenție din partea investigatorilor clinici.

Ultimul deceniu a fost martor la apariția unui interes crescut pentru răspunsul țesutului miocardic la leziunile ischemice privite prin prisma inflamației. Bilanțul acestui capitol trece în revistă unele dintre aceste observații și concepte mai recente. Poate că studiul și traducerea clinică a principiilor elucidate în această lucrare va oferi o platformă pentru progresele viitoare în atenuarea MI, așa cum au permis studiile fiziologice și patologice clasice în anii precedenți.

Răspunsul inflamator la infarctul miocardic

Primele incursiuni care implică inflamația în MI au depins de observații clinice atente și investigații patologice clasice. Samuel Levine în monografia sa din 1929 despre „Tromboza coronariană" a declarat: „În marea majoritate a cazurilor acute de tromboză coronariană, se dezvoltă rapid febră și leucocitoză". El a dedus „... că țesutul infarctat... eliberează probabil produse toxice care produc leucocitoză și febră", în timp ce a remarcat că „numărul de leucocite este susceptibil să meargă mână în mână cu febra". El a remarcat în continuare „o creștere distinctă a raportului polimorfonuclear, care crește la 80% și uneori chiar la 90%...." Observațiile sale clinice atente l-au determinat să concluzioneze că „prezența unei leucocitoze este una dintre cele mai constante constatări în tromboza coronariană".

În urma observațiilor clinice perspicace ale lui Levine, patologii de la Spitalul din Boston au studiat în mod oficial secvența apariției celulelor inflamatorii în miocardul infarctat pe baza studiului histopatologic al inimii umane postmortem.11 Ei au stabilit secvența bine definită a modificărilor microscopice în regiunea infarctului descrisă anterior. În primele ore până la zile după prezentare, leucocite polimorfonucleare s-au acumulat în miocardul infarctat. După câteva zile, au predominat fagocitele mononucleare. În a doua și în săptămânile următoare după prezentare, au apărut fibroblastele și „țesutul conjunctiv" (Figura 4-3A). Aceste descoperiri, împreună cu observațiile clinice care au documentat leucocitoza

periferică la pacienții care au prezentat infarct miocardic, au atras atenția asupra rolului potențial al celulelor inflamatorii în infarct miocardic.

Studiile timpurii au susținut, de asemenea, implicarea inflamației în IM acut prin monitorizarea biomarkerilor răspunsului în faza acută. În special, creșterea proteinei C-reactive, recunoscută la mijlocul secolului al XX-lea, a indicat că a urmat o stare inflamatorie în urma MI.12 Doar recent, investigațiile au sugerat că inflamația nu poate urma doar MI ca o consecință, ci că procesele inflamatorii pot modula răspunsul tisular la leziunea ischemică, așa cum se discută în cele ce urmează.

În anii 1980 și 1990, multe studii asupra leziunilor de ischemie-reperfuzie s-au concentrat pe recrutarea leucocitelor ca potențială țintă terapeutică, inclusiv inhibarea moleculelor de adeziune a leucocitelor. originile leucocitelor care se acumulează în miocardul infarctat.

Celulele inflamatorii și vindecarea infarctului

Studiile experimentale ne-au aprofundat înțelegerea participării mecanismelor inflamatorii la leziunea ischemică miocardică. În mod tradițional, astfel de anchete s-au concentrat pe răspunsul inflamator acut mediat de leucocitele polimorfonucleare. Studiile mai recente au atras atenția asupra participării fagocitelor mononucleare care participă nu numai în mod acut, ci și în fazele mai cronice ale vindecării leziunilor miocardice. Această lucrare a arătat că miocardul normal posedă o populație rezidentă a acestor celule mononucleare, indicând un rol în supravegherea imună continuă sau în alte funcții necunoscute.14

Rolul claselor specifice de leucocite

Biologii inflamatori au recunoscut din ce în ce mai mult diversitatea funcțională a diferitelor clase de leucocite.15-16 În special, monocitele, care sunt răspunsuri cheie la leziunile tisulare care participă la procesele de reparare, există în diferite stări care exprimă palete variate de mediatori și funcții. Polarizarea funcției leucocitelor în subseturi arată adesea o delimitare mai clară la șoareci decât la om. La șoareci, un subset deosebit de proinflamator de monocite exprimă niveluri ridicate ale unui marker de suprafață denumit Ly-6C. Celulele umane cu o concentrație mare de marker de suprafață celulară cunoscut sub numele de CD14, cu niveluri scăzute de CD16,

se aseamănă cu subsetul de monocite Ly-6Chlgh la șoareci.17 Monocitele umane care au cantități scăzute de CD 14 la suprafață și concentrații mai mari de CD16 pot semăna cu populația de monocite Ly-6Clow la șoareci. Tabelul 4-2 prezintă caracteristicile subgrupurilor proinflamatorii de monocite și macrofage.

Studiile inițiale ale MI experimentale la șoareci au arătat că, după ligatura arterei coronare descendente anterioare stângi, leucocitele s-au acumulat prompt în infarctul în evoluție.18 După cum sa observat la om, leucocitele polimorfonucleare au predominat în primele ore

după ligatura arterei coronare. Ulterior, în infarctul în evoluție apare o populație de monocite proinflamatorii. În zilele ulterioare (zilele 5 până la 7), fagocitele mononucleare din zona de infarct prezintă markeri de celule activate alternativ sau inflamatorii mai puțin intens (vezi Figura 4-3B). După cum se poate distinge din Tabelul 4-2, subgrupul proinflamator de monocite prezintă caracteristici care s-ar putea dovedi benefice într-o fază incipientă a leziunii ischemice miocardice. În special, monocitele proinflamatorii au activitate fagocitară și proteolitică ridicată. Aceste caracteristici funcționale ar putea promova eliminarea cardiocitelor moarte și a detritusului acestora. Scindarea proteolitică a proteinelor eliberate de celulele moarte și a matricei extracelulare din jur ar putea deschide calea pentru vindecarea și fibroza ulterioară. Un răspuns proteolitic excesiv de agresiv ar putea grăbi subțierea peretelui ventricular stâng infarctat și ar putea favoriza friabilitatea care ar putea, în extremă, să promoveze remodelarea ventriculară stângă expansivă, să predispună la formarea anevrismului și să potențeze formarea de pseudoanevrisme, defecte septului ventricular sau ruptură ventriculară (vezi, de asemenea, capitolul 3).

După apariția monocitelor proinflamatorii, predomină un subset mai puțin inflamator sau activat alternativ de monocite și/sau macrofage, caracterizat prin expresia de suprafață scăzută a Ly-6C. Aceste fagocite mononucleare Ly-6Clow din infarctul în evoluție pot „elimina" și mai mult miocitele moarte. Manipulările genetice care interferează cu acest proces, cunoscut sub numele de eferocitoză, pot afecta vindecarea și funcția miocardului infarctat la șoareci.19 Acest subset de fagocite mononucleare prezintă funcții care ar putea contribui la vindecarea miocardului prin formarea țesutului de granulație și a matricei extracelulare. În special, acest subset mai puțin inflamator de fagocite mononucleare are un potențial proteolitic relativ mai mic, dar produce factor de creștere transformant-p (TGF-p), care este un stimul puternic pentru expresia genei matricei extracelulare și un inhibitor al inflamației. Aceste celule Ly-6Clow secretă, de asemenea, molecule angiogene, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular, care este un mediator implicat în neoangiogeneză, o caracteristică a țesutului de granulație (vezi Tabelul 4-2). Figura 4-4 prezintă funcțiile postulate ale monocitelor proinflamatorii în faza incipientă a leziunii ischemice miocardice (vezi Figura 4-4A) și fagocitele mononucleare mai puțin inflamatorii în ultima fază (vezi Figura 4-4B). La șoareci, hipercolesterolemia extremă afectează vindecarea MI, care este probabil legată de o monocitoză Ly-6Chigh izbitoare.20-21 Imunitatea adaptativă poate, de asemenea, modula funcția fagocitelor mononucleare în MI. Celulele T reglatoare, un subset care elaborează TGF-p, interleukina (IL)-10 și IL-13, pot înclina populația de macrofage în MI experimentală la șoareci către o paletă „M2" de funcții care pot stimula vindecarea și îmbunătăți supraviețuirea.22

Originile monocitelor în infarctul miocardic

Din cauza apariției rapide a monocitelor în miocardul infarctat, studii ulterioare au căutat să delimiteze originea acestor celule. Aceste investigații au dezvăluit existența la șoareci a unui grup preformat de monocite proinflamatorii în regiunea subcapsulară a pulpei roșii a splinei.23 În urma ligaturii arterei coronare, intravital

Un monocit proinflamator

B Repararea monocitului

FIGURA 4-4 Subtipurile de fagocite mononucleare prezintă palete funcționale distincte în miocardul infarctat. (A) Un monocit proinflamator (marcat de niveluri ridicate de Ly-6c la șoareci și niveluri ridicate de CD14 cu niveluri scăzute de CD16 la oameni). Aceste celule posedă o capacitate fagocitară mare care le permite să curețe resturile de celule moarte și moarte, acționând ca un echipaj de „demolare" în urma unei leziuni miocardice ischemice acute. Aceste celule produc, de asemenea, enzime hidrolitice în concentrații mari care le permit să degradeze macromoleculele eliberate de celulele moarte sau pe moarte și, de asemenea, să remodeleze matricea extracelulară pentru a pregăti calea pentru producerea unei matrice extracelulare provizorii și, în cele din urmă, formarea de cicatrici. (B) Un monocit mai puțin inflamator, caracterizat în special prin concentrații mari de factor de creștere transformator (TGF-p), care este un stimul puternic pentru sinteza matricei extracelulare necesară pentru repararea și formarea cicatricilor. Aceste celule mai puțin inflamatorii elaborează, de asemenea, mediatori angiogeni, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular (VEGF), care promovează formarea de noi microvase. Fibroza și microvascularizarea caracterizează țesutul de granulație, recunoscut de mult ca parte a răspunsului de vindecare al țesuturilor lezate. Echilibrul adecvat între subgrupul proinflamator și reparator al fagocitelor mononucleare poate influența atât structura, cât și funcția miocardului după ocluzia coronariană și poate modula critic procesul de vindecare. IL, Interleukin; TNF, factor de necroză tumorală.

Studiile microscopice și de urmărire a celulelor au arătat trecerea acestor monocite proinflamatorii de la splină la miocardul infarctat. Astfel, splina depozitează un set de monocite gata să răspundă la leziuni tisulare în caz de urgență. Studiile ulterioare au indicat că în splina șoarecelui, hematopoieza extramedulară poate furniza și completa acest grup de monocite proinflamatorii care furnizează „răspuns timpurii" țesuturilor afectate acut, cum ar fi miocardul infarctat.24

Investigații ulterioare au identificat factori hematopoietici specifici care reglează această hematopoieză extramedulară. Retenția progenitorilor hematopoietici în splină se bazează pe interacțiunea VLA-4 cu molecula de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1), care este exprimată de macrofagele splenice CD169+. Ablația acestor celule sau tăcere VCAM-1 folosind ARNi in vivo, duce la o pierdere a celulelor progenitoare din splină.25 În plus, mielopoieza splenică post-MI depinde de IL-1p. O subpopulație recent recunoscută de

limfocite B, cunoscută sub denumirea de celule B activatoare de răspuns înnăscut, elaborează factorii de creștere hematopoietici, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocitemonocite, care generează hematopoieza extramedulară în contextul aterosclerozei și, posibil, de asemenea, în IM.26. Proliferarea celulelor stem hematopoietice după ligatura arterei coronare la șoareci prin acțiuni directe asupra celulelor hematopoietice și prin modularea micromediului în nișa măduvei osoase.27 Celulele precursoare mieloide care poartă receptorul de chemokine CCR2 par a fi esențiale în dezvoltarea macrofagelor în MI la șoarece care participă la vindecarea țesuturilor și influențează dezvoltarea insuficienței cardiace post-IM. 28

Eforturile de a desface mai multe straturi ale controlului leucopoiezei de urgență după ligatura arterei coronare la șoareci s-au concentrat pe recrutarea precursorilor celulelor mieloide din nișele din măduva osoasă. Aceste investigații au evidențiat o legătură până acum nebănuită între activarea sistemului nervos simpatic în urma ocluziei arterei coronare și mobilizarea acestor progenitori ai celulelor mieloide din măduva osoasă.29 Rezultatele au implicat activarea p3 adrenergică a celulelor de nișă a măduvei osoase ca stimul care activează acești precursori ai leucocitelor găsite în injurumul miocarodului osos. Aceste studii au elucidat o nouă axă neuro-splenic-miocardică care operează în timpul IM la șoareci (Figura 4-5).

Axa „cardiosplenică” la om

Aceste observații la șoareci au legătură cu MI la oameni? Deși indirecte, observațiile preliminare susțin translabilitatea acestor concepte derivate din experimentele cu șoarece la oameni care răspund la stres și susțin un IM. Splinele pacienților care au un IM conțin mai multe celule purtând markeri ai precursorilor mieloizi (C-kit pozitiv) care manifestă și markeri ai mitozei (Ki67).29 Aceste observații indică o creștere a hematopoiezei extramedulare în splina oamenilor care au experimentat MI. Oamenii internați pentru infarct miocardic acut care au primit tratament cu agenți de blocare p-adrenergici înainte de evenimentul lor (într-o alocare nerandomizată) au avut un număr mai scăzut de leucocite și monocite în sângele periferic într-o analiză post-hoc. Această observație, deși supusă mai multor tipuri de factori de confuzie, susține o legătură între semnalizarea p-adrenergică și biologia leucocitelor la om.29

Studiile asupra stresului psihologic produs experimental atât la șoareci, cât și la rezidenții medicali supuși stresului emoțional din cauza rotațiilor în unitățile de terapie intensivă au arătat o creștere a numărului de leucocite periferice, iar în cazul șoarecilor, leucopoieza. (18F-FDG) captarea ca marker al inflamației

activare, pacienții (n = 22) cu un SCA și un număr egal de subiecți de control cu potrivire sexuală fără SCA, dar care aveau boală aterosclerotică, au fost supuși unei tomografii cu emisie de pozitroni pentru a evalua absorbția 18F-FDG. Splinele pacienților cu SCA au prezentat o creștere semnificativă statistic a semnalului 18F-FDG în comparație cu subiecții de control (P = 0,03). Aceste rezultate au coroborat conceptul de activitate metabolică splenica alterată la pacienții cu SCA. Acești investigatori au studiat în continuare

retrospectiv o cohortă de aproximativ 500 de pacienți cărora li s-a efectuat imagistica 18F-FDG pentru diferite indicații clinice. Anchetatorii au dihotomizat această cohortă în cei care au avut absorbția splenica a 18F-FDG deasupra sau sub mediana. Analiza a arătat o creștere izbitoare și semnificativă statistic a evenimentelor cardiovasculare la indivizii care au prezentat absorbție de 18F-FDG peste mediana (P = 0,002). În această cohortă, care a fost urmărită pentru evenimentele cardiovasculare, captarea 18F-FDG în diferite artere s-a corelat bine cu absorbția splenică a 18F-FDG. Aceste descoperiri au susținut relația dintre activitatea metabolică în splină și în artere. Aceste rezultate, luate împreună, au indicat un metabolism alterat asociat cu activarea macrofagelor, sau poate chiar producția de monocite, în splina pacienților cu SCA. Ei au coroborat în continuare potențialele implicații clinice ale activității metabolice în splina pacienților cu SCA. Analize ulterioare au indicat că ARN-urile mesager care codifică un număr de gene legate de inflamație în leucocitele periferice ale pacienților cu SCA au fost corelate semnificativ cu absorbția 18F-FDG în splină. Pacienții cu absorbție de 18F-FDG splenica peste mediana au avut semnificativ mai multe evenimente cardiovasculare în timpul urmăririi într-o analiză post-hoc.

Acest ansamblu de rezultate susține ideea că MI provoacă un răspuns inflamator sistemic și poate modifica funcțiile organelor îndepărtate (de exemplu, splina) care participă la reglarea inflamației și a imunității. Întreruperea semnalizării renină-angiotensinei prin administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei limitează recrutarea monocitelor proinflamatorii de la splină la miocardul infarctat la șoareci.32 Astfel, observațiile care susțin funcționarea axei cardiosplenice la om oferă noi mecanisme care pot modifica mecanismele existente prin MIrapie. În mod similar, unele dintre beneficiile observate la supraviețuitorii IM din cauza administrării de agenți de blocare p-adrenergici ar putea rezulta din modularea leucopoiezei și fluxul de celule inflamatorii, așa cum este indicat de experimentele pe animale.

Domenii de investigare în curs

Această înflorire a noilor cunoștințe privind rolul leucocitelor în vindecarea IM și legăturile nebănuite anterior între sistemul nervos central, măduva osoasă, splină și miocardul ischemic reprezintă un panou de noi potențiale ținte terapeutice pentru modificarea rezultatelor după IM, dincolo de restabilirea fluxului sanguin sau intervențiile pentru reducerea necesarului de oxigen. Incursiunile inițiale în modificarea funcțiilor leucocitelor folosind nanoparticule care vizează receptorii implicați în recrutarea de subseturi proinflamatorii de leucocite (receptorul de chemokine CCR2) oferă validarea experimentală a conceptului că țintirea funcțiilor leucocitelor după IM ar putea atenua leziunile ischemice.33

Secvența unei recrutări inițiale de leucocite proinflamatoare și apariția ulterioară a leucocitelor mai puțin inflamatorii ridică problema originii subgrupului de fagocite mononucleare activate alternativ sau mai puțin inflamatorii în ultimele faze de răspuns la leziunea ischemică acută a miocardului. Celulele mai puțin inflamatorii apar din cauza unui al doilea val de recrutare, cauzat poate de angajarea receptorilor de chemokine care ajută la distingerea acestui subgrup mai puțin inflamator de omologii lor proinflamatori? De

exemplu, receptorul de fractalkină CX3CR1 există la niveluri ridicate pe monocitele mai puțin inflamatorii, în timp ce receptorul de chemokine CCR2 care răspunde la MCP-1/CCL2 predomină în subgrupul de monocite proinflamatorii. Experimente recente pe șoareci susțin posibilitatea ca monocitele proinflamatorii să servească drept precursoare ale celulelor mai puțin inflamatorii. În special, un factor de transcripție specific, un membru al familiei de receptori de hormoni nucleari cunoscut sub numele de subfamilia 4-grup a-membru 1 (Nr4a1), reglează o tranziție de la monocitele proinflamatorii la populația reparatoare. Populația de macrofage Ly-6Clow depinde parțial de activarea Nr4a1 (cunoscută și ca Nur77).36 Unele monocite Ly-6Chlgh care se infiltrează devreme în miocardul infarctat se vor maturiza în macrofage cardiace. Ele pot da, de asemenea, naștere celulelor Ly-6Clow care apoi se pot multiplica în interiorul miocardului și se pot extinde populația acestor fagocite mononucleare care exercită funcții reparatorii. Animalele cu deficit de Nr4a1 prezintă o tranziție afectată a populațiilor de fagocite mononucleare proinflamatorii la reparatorii. Ele arată în continuare deteriorări funcționale, așa cum se ilustrează prin scăderi accentuate ale fracției de ejecție, creșteri ale dimensiunilor sistolice și diastolice, cicatrici mai mari și concentrație scăzută de colagen. Aceste rezultate nu numai că oferă o perspectivă asupra mecanismelor prin care fagocitele mononucleare mai puțin inflamatorii se acumulează în miocardul infarctat, dar ilustrează, de asemenea, importanța funcțională a secvenței populațiilor de subgrup de monocite în determinarea aspectelor structurii și funcției cardiace asociate cu rezultatele la om.

REZUMAT

Spre deosebire de venerabila recunoaștere a anginei pectorale, elucidarea relației dintre IM acut și boala coronariană a apărut cu doar un secol în urmă. Viziunea fatalistă inițială conform căreia MI a produs imediat leziuni ireversibile a făcut loc unei epoci a unei înțelegeri mai nuanțate a patofiziologiei IM, care a transformat îngrijirea clinică prin utilizarea intervențiilor farmacologice și mecanice, majoritatea vizează îmbunătățiri ale echilibrului dintre cererea și oferta de oxigen.

Am intrat acum într-o nouă zonă de înțelegere a răspunsurilor biologice ale miocardului însuși, și în special a celulelor inflamatorii, care sunt predominant celule mieloide care populează infarctul în evoluție și influențează probabil în mod critic amploarea leziunii tisulare și cantitatea și calitatea vindecării miocardice. Valorificarea acestor noi perspective în dezvoltarea de noi terapii poate ajuta la îmbunătățirea rezultatelor ulterioare la pacienții care au supraviețuit IM.37 În special, datorită progreselor în strategiile de revascularizare și managementul aritmiilor, mai mulți pacienți supraviețuiesc IM. Cu toate acestea, afectarea cronică a funcției ventriculare promovează dezvoltarea insuficienței cardiace cauzate de cardiomiopatia ischemică. Poate că manipularea răspunsului inflamator în timpul IM acut ar putea ajuta la prevenirea dezvoltării disfuncției ventriculare stângi care alimentează epidemia în creștere de insuficiență cardiacă cu care se confruntă cardiologia contemporană.

MULȚUMIRI

Autorii le mulțumesc lui F J. Schoen, PhD, MD, și RN Mitchell, MD, PhD, pentru permisiunea de a adapta Figura 12-14 și Tabelul 12-5 din Capitolul 12 din Baza patologică a bolii (9e).

Referințe clasice

Braunwald E: A treisprezecea prelegere Bowditch. Determinanții consumului de oxigen miocardic, Physiologist 12:65-93, 1969.

Fye WB: Lucrări clasice despre tromboza coronariană și infarctul miocardic. Birmingham, AL: Biblioteca clasicelor de cardiologie; 1991.

Heberden W: Comentarii despre istoria și vindecarea bolilor. Londra: Tipărit pentru T Payne, Mews-Gate; 1802.

Herrick J: Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteres, Transactions of the American Association of Physicians 27:100-116, 1912.

Herrick JB: O scurtă istorie a cardiologiei, Springfield, MA., 1942, Charles C. Thomas.

Leibowitz J: Istoria bolii coronariene a auzului, Berkeley, CA, 1970, University of California Press. Levine SA: Tromboza coronariană: diferitele sale caracteristici clinice, Baltimore, 1929, The Williams & Wilkins Company.

Obrastzow WP, Straschesko ND: Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens, ZKlin Med 71:116-132, 1910.

Warren J: Observații despre angina pectorală, New England Journal of Medicine and Surgery 1:1-11, 1812.

Referințe

Roberts W: Editorial: tromboză coronariană și ischemie miocardică fatală, Circulation 49:1-3, 1974.

Braunwald E: articol istoric de 50 de ani. Consumul miocardic de oxigen: căutarea determinanților săi și a unor efecte clinice, J Am Coll Cardiol 34:1365-1368, 1999.

Braunwald E, și colab.: Relief of angina pectoris prin stimularea electrică a nervilor carotide-sinus, N Engl J Med 277:1278-1283, 1967.

Black J: prelegere Nobel în fiziologie sau medicină-1988. Droguri din hormoni emasculați: principiul antagonismului sintopic, In Vitro Cell Dev Biol 25:311-320, 1989.

Braunwald E, Maroko PR, Libby P: Reducerea dimensiunii infarctului după ocluzie coronariană, Circ Res 35(Suppl 3):192-201, 1974.

Maroko P, și colab.: Reperfuzia arterei coronare: I. Efecte timpurii asupra funcției miocardice locale și extinderea necrozei miocardice, J Clin Invest 51:2710-2717, 1972.

Pfeffer MA, Pfeffer JM: Mărirea ventriculară și supraviețuirea redusă după infarctul miocardic, Circulation 75:IV93-97, 1987.

Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E: Influența terapiei cronice cu captopril asupra ventriculului stâng infarctat al șobolanului, Circ Res 57:84-95, 1985.

Falk E, et al.: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view Eur Heart J 34:719-728, 2013.

Libby P: Mecanismele sindroamelor coronariene acute și implicațiile lor pentru terapie, N Engl J Med 368:2004-2013, 2013.

Mallory GK, White PD, Salcedo-Salgar J: Viteza de vindecare a infarctului miocardic: un studiu al anatomiei patologice în șaptezeci și două de cazuri, Am Heart J 18:647-671, 1939.

Kroop IG, Shackman NH: Determinarea proteinei C-reactive ca indice al necrozei miocardice în boala arterei coronare, Am J Med 22:90-98, 1957.

Simpson PJ și colab.: Reducerea leziunii experimentale de reperfuzie miocardică canină printr-un anticorp monoclonal (anti-Mo1, anti-CD11b) care inhibă aderența leucocitelor, J Clin Invest 81: 624-629, 1988.

Swirski FK, Nahrendorf M: Comportamentul leucocitelor în ateroscleroză, infarct miocardic și insuficiență cardiacă, Science 339:161-166, 2013.

Weber C, Zernecke A, Libby P: Contribuțiile cu mai multe fațete ale subseturilor de leucocite la ateroscleroză: lecții de la modele de șoarece, Nat Rev Immunol 8:802-815, 2008.

Libby P, și colab.: Diversitatea locuitorilor plăcii aterosclerotice: nu toate monocitele sunt create egale, Circulation 117:3168-3170, 2008.

Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK: Monocyte heterogeneity in cardiovascular disease, Semin Immunopathol 35:553-562, 2013.

Nahrendorf M, et al.: Miocardul de vindecare mobilizează secvenţial două subseturi de monocite cu funcţii divergente şi complementare, J Exp Med 204:3037-3047, 2007.

Wan E și colab.: Eferocitoza îmbunătățită a cardiomiocitelor apoptotice prin tirozin kinaza mieloid-epitelială-reproductivă leagă rezoluția inflamației acute de repararea cardiacă după infarct, Circ Res 113:1004-1012, 2013.

Swirski FK și colab.: Monocitele Ly-6Chi domină monocitoza asociată hipercolesterolemiei și dau naștere la macrofage în ateromate, J Clin Invest 117:195-205, 2007.

Panizzi P, și colab.: Vindecarea afectată a infarctului la șoareci aterosclerotici cu monocitoză Ly-6Chi, J Am Coll Cardiol 55:1629-1638, 2010.

Weirather J, și colab.: Celulele T Foxp3+ CD4+ îmbunătățesc vindecarea după infarctul miocardic prin modularea diferențierii monocite/macrofage, Circ Res 115:55-67, 2014.

Swirski FK, și colab.: Identificarea monocitelor rezervor splenice și desfășurarea lor în situsurile inflamatorii, Science 325:612-616, 2009.

Leuschner F, și colab.: Cinetica rapidă a monocitelor în infarctul miocardic acut este susținută de monocitopoieza extramedulară, J Exp Med 209:123-137, 2012.

Dutta P, și colab.: Macrofagele rețin celulele stem hematopoietice în splină prin VCAM-1, J Exp Med 212:497-512, 2015.

Leuschner F, et al.: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei previne eliberarea monocitelor din rezervorul lor splenic la șoarecii cu infarct miocardic, Circ Res 107:1364-1373, 2010.

Leuschner F, și colab.: Silencing of chemokine (CC motiv) receptor 2 in myocarditis, Eur Heart J 36:1478-1488, 2015.

Gordon S: Macrophage heterogeneity and tissue lipides, J Clin Invest 117:89-93, 2007.

JiaT și colab.: Roluri aditive pentru MCP-1 și MCP-3 în recrutarea mediată de CCR2 a monocitelor inflamatorii în timpul infecției cu Listeria monocytogenes, J Immunol 180:6846-6853, 2008.

Hilgendorf I, și colab.: Monocitele Ly-6Chigh depind de Nr4a1 pentru a echilibra atât fazele inflamatorii, cât și cele reparatorii în miocardul infarct, Circ Res 114:1611-1622, 2014.

Leuschner F, și colab.: Silenciarea siRNA terapeutică în monocite inflamatorii la șoareci, Nat Biotechnol 29:1005-1010, 2011.

secțiunea II

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

Timothy D. Henry și David C. Lange

CAZ VIGNETA

Un căpitan de barca fluvială în vârstă de 56 de ani a suferit un debut brusc de dificultăți de respirație și diaforeză la ora 1:30 dimineața, în timp ce se afla pe barca sa lângă Red Wing, Minnesota (Figura 5-e1). Serviciile Medicale de Urgență (EMS) au fost activate de pe ambarcațiune, iar la ora 2:26, primii respondenți de la Departamentul de Pompieri Red

Wing au sosit la fața locului. La 2:38 dimineața, a fost obținută o electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații (Figura 5-e2) care arată o supradenivelare mare inferioară-posterior ST în concordanță cu infarctul miocardic cu supradenivelare ST (STEMI). Până la ora 3:09, un elicopter a sosit pentru a transporta pacientul la Centrul Regional STEMI al Institutului de Inimă Minneapolis, aflat la 55 de mile, în Minneapolis, Minnesota. Pacientul a fost încărcat în elicopter la ora 3:20; tratat cu aspirină 325 mg, clopidogrel 600 mg și un bolus intravenos de heparină nefracționată în funcție de greutate; și a ajuns la centrul STEMI la 3:38 am. El a suferit cateterism cardiac de urgență, care a evidențiat o ocluzie trombotică 100% a arterei coronare mijlocii drepte (Figurile 5-e3A și 5-e3B) și a avut o intervenție coronariană percutanată primară (PPCI) de succes. Post-PPCI, fracția sa de ejecție a ventriculului stâng a fost de 65% cu hipokineză ușoară a peretelui inferior. Timpul ECG la dispozitiv prespitalicesc a fost de 101 minute, iar timpul de la ușă la dispozitiv a fost de 41 de minute. A fost externat a doua zi și a fost asimptomatic la un an de urmărire.

În rezumat, un bărbat de 56 de ani cu debut acut de dificultăți de respirație în mijlocul nopții, în mijlocul râului Minneapolis, la 55 de mile de cel mai apropiat centru PPCI, a putut să primească în timp util terapie medicală direcționată prin ghid și PPCI, cu un rezultat excelent, ca urmare a unui sistem STEMI regionalizat cu acorduri de transfer standardizate în locurile predefinite.

INTRODUCERE

Aproape 500.000 de americani se confruntă cu un STEMI acut în fiecare an în Statele Unite (vezi capitolul 2). Acum un deceniu, mulți dintre acești pacienți nu au primit tratament adecvat pentru această afecțiune care pune viața în pericol. Aproximativ 30% dintre pacienții cu STEMI nu au primit nicio formă de terapie de reperfuzie (PPCI sau fibrinoliză). Dintre cei care au suferit PPCI, doar 40% au fost tratați în intervalul de timp recomandat (timp de contact medical cu dispozitivul <90 de minute). Pentru pacienții cărora li s-au administrat fibrinolitice, mai puțin de 50% au îndeplinit timpul recomandat de la ușă la ac de <30 minute.1-2 Îngrijirea pacienților cu STEMI a evoluat dramatic în ultimii 30 de ani (vezi capitolul 13). Anii 1990 au fost o perioadă de evoluție rapidă în îngrijirea STEMI, de la fibrinolitice la angiografia coronariană cu angioplastie cu balon și, ulterior, stentarea coronariană. Cu toate acestea, abia în ultimul deceniu, sistemele de furnizare a îngrijirii au devenit un centru de atenție.

Sistemele regionale de îngrijire STEMI au schimbat drastic abordarea furnizării asistenței medicale pentru sindroamele coronariene acute (SCA), oferind acces la PPCI pentru o proporție din ce în ce mai mare a populației. Această evoluție a dus la îmbunătățiri dramatice ale timpului până la tratament (Figura 5-1) și ale rezultatelor cardiovasculare (Figura 5-2). Selecție

FIGURA 5-e1 Harta Minnesota cu săgeți pentru Red Wing-Mississippi River Lock and Dam și pentru Minneapolis Heart Institute. (Cu amabilitatea lui Timothy D. Henry, MD.)

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

FIGURA 5-e2 Electrocardiogramă cu douăsprezece derivații care demonstrează un infarct miocardic mare cu denivelarea ST inferioară-posterior.

Post-PPCI

FIGURA 5-e3 (A) Angiografia coronariană dreaptă selectivă care demonstrează o ocluzie trombotică 100% în artera coronară dreaptă la sosirea la spitalul primar de intervenție coronariană percutanată (PPCI). (B) După trombectomie prin aspirație și plasarea unui stent în artera coronară dreaptă.

dintre abordările terapiei de reperfuzie este abordată în Capitolul 14. Tratamentul cu terapie fibrinolitică este discutat în Capitolul 15, iar PPCI este discutat în Capitolul 17. În acest capitol, descriem proiectarea și implementarea sistemelor regionale complexe de îngrijire și examinăm componentele individuale ale oricărui sistem de îngrijire STEMI de succes, care includ: (1) evaluare rapidă și amănunțită efectuată prin triage, EMS tipic prespital; (2) spitale și clinici de referință („centre de referire"); și (3) centre regionale, terțiare de primire, capabile de PPCI, de preferință cu rezervă chirurgicală („centre de primire") (Figura 5-3).

Deși aceste elemente critice ale triajului, transportului, centrelor de trimitere și centrelor de primire sunt componente integrante ale unui sistem STEMI, nu există două sisteme STEMI la fel. Diversitatea în geografie, politică și socio-demografie în Statele Unite și în întreaga lume are ca rezultat o mare varietate de sisteme STEMI, care sunt toate direcționate către același obiectiv - de a crește accesul la reperfuzia în timp util cu PPCI pentru STEMI prin reducerea întârzierilor inerente în

FIGURA 5-1 Tendințe ale timpului de la ușă la balon (D2B) în rândul spitalelor din SUA (2005 până în 2010) care arată o îmbunătățire marcată a procentului de pacienți cu timp D2B mai mic de 90 de minute. (De la Krumholz H, et al: Îmbunătățiri în timpul de la ușă la balon în Statele Unite, 2005 până în 2010. Circulation 124:10381045, 2011.)

sisteme de îngrijire (vezi, de asemenea, Capitolul 13 și Figura 14-1). În Statele Unite, ghidurile actuale ale Fundației Americane de Cardiologie (ACCF)/Asociației Americane de Inimă (AHA) (vezi Figura 13-5) recomandă transportul EMS a pacienților cu STEMI direct la un centru de spital primitor pentru PPCI, cu un obiectiv de timp ideal pentru primul contact medical cu dispozitivul PPCI (FMC-to-balon) de mai puțin de 90 de minute (clasa I, nivel de evidență suplimentară pentru pacienții BPP8). spital, transferul imediat la un centru de

primire spital pentru PPCI este strategia de reperfuzie recomandată cu un timp de timp FMC la dispozitiv de mai puțin de 120 de minute (clasa I, nivel de evidență B).8

EVALUARE PRESPITALIALĂ

Evoluția Serviciilor Medicale de Urgență

Primul serviciu de ambulanță civilă din SUA a fost înființat în 1865 în Cincinnati, Ohio. Era compus din stagiari din spitalele locale care conduceau o trăsură trasă de cai (Figura 5-e4). Prima „echipă de salvare", concepută pentru a oferi primul ajutor de bază civililor, a fost formată la sfârșitul anilor 1920 în Roanoke, Virginia. Cu toate acestea, au existat puține progrese în serviciile de îngrijire de urgență până la sfârșitul anilor 1960. În 1966, Academia Națională de Științe a publicat o declarație conform căreia multe decese în Statele Unite pot fi prevenite și ar putea fi reduse prin educație comunitară, standarde de siguranță și coordonare prespitalicească. Această recunoaștere, împreună cu progresele în domeniul resuscitării cardiopulmonare (CPR) și al managementului stopului cardiac în afara spitalului (OHCA), a servit drept imbold pentru primul sistem EMS la nivel de stat din Maryland, mulțumită în mare parte eforturilor lui R. Adams Cowley. În 1968, Spitalul St. Vincent din New York City a construit prima unitate mobilă de îngrijire coronariană a națiunii, cu personal inițial de medici și mai târziu de paramedici. Această unitate a fost prima care a evaluat și triat pacienții cu plângeri cardiace și a inclus un monitor cardiac și un defibrilator portabil, alimentat de baterii, precum și consumabile pentru acces intravenos, oxigen mobil și medicamente. De aici s-a născut sistemul modern EMS. Astăzi, furnizorii de EMS din Statele Unite

Deces în spital (%)

53,57

9.49

57.13

9.22

61,69

8,77

68,32

7,76

70,23

8.06

74.03

7,61

77.12

7.17

78,84

7,74

79,99

8.25

PCI (%)

Deces în spital (%)

Descărcări STEMI (n) ◻ PCI (%)

FIGURA 5-2 Tendințe în îngrijirea infarctului miocardic cu denivelarea ST din SUA (STEMI) din 2003 până în 2011. Utilizarea PCI primară a crescut la 80% odată cu scăderea mortalității.

PCI, intervenție coronariană percutanată. (Din Shah RU, et al: Creșterea intervențiilor coronariene percutanate pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST în Statele Unite. J Am Coll Cardiol Intv 8:139-146, 2015.)

FIGURA 5-e4 O ambulanță trasă de cai la Spitalul Bellevue din New York, 1869. (Din Colecția Byron, Muzeul orașului New York. Disponibil prin Wikipedia.)

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

îngrijirea a aproximativ 22 de milioane de pacienți pe an. Încorporarea diferitelor vehicule, inclusiv dube de ambulanță, elicoptere și avioane, a permis mobilizarea rapidă și transportul pacienților pe distanțe mari în perioade scurte de timp.

Odată cu dezvoltarea sistemelor formale de EMS în toată țara, cadrul a fost instituit pentru a construi sisteme regionale complexe de îngrijire pentru o varietate de afecțiuni medicale. Primele sisteme de îngrijire au fost concepute pentru pacienții cu traumatisme și urgențele cardiovasculare acute, cum ar fi STEMI și accidentul vascular cerebral. Integrarea EMS și încorporarea fazei prespitalicești pentru evaluarea și diagnosticarea SCA sunt componente integrante ale oricărui sistem regionalizat de îngrijire STEMI. Furnizorii de EMS și alți primii respondenți au patru responsabilități principale: (1) evaluarea prespitalicească, (2) tratament, (3) triaj și (4) transfer (Figura 5-4).

Sisteme prespitalicești

Evaluarea prespitalicească ar trebui să constea într-o anamneză concentrată și un examen fizic, inclusiv o evaluare completă a semnelor vitale și o electrocardiogramă prespitalicească cu 12 derivații (PHECG). Diagnosticul precoce STEMI bazat pe PHECG facilitează tratamentul STEMI în spital.9-11 Spitalele cu cei mai scurti timpi de la uşă la balon (D2B) sunt cele care au încorporat diagnosticul prespital de STEMI cu preactivarea laboratorului de cateterism cardiac (CCL). Această strategie necesită o abordare de echipă multidisciplinară în care fie medicul de urgență, fie furnizorii de EMS special instruiți să activeze CCL fără consultație de cardiologie.12

Cu toate acestea, transportul rapid al pacienților cu STEMI la cea mai apropiată unitate capabilă de PPCI poate fi limitat de mai mulți factori.15 În primul rând, doar o minoritate (<5%) dintre pacienții transportați în SME cu dureri toracice au de fapt STEMI. În al doilea rând, un număr inadecvat (~50%) de sisteme EMS au capacități PHECG.15-16 În al treilea rând, în unele regiuni există încă un mandat pentru transportul pacienților cu suspiciune de STEMI la cea mai apropiată unitate; chiar dacă acea facilitate nu oferă PPCI. În al patrulea rând, evoluția către un proces mai integrat de îngrijire prespitalicească este complicată de faptul că există 329 de regiuni EMS diferite în Statele Unite, cu peste 993 de sisteme EMS din spital.

Sisteme medicale de urgență integrate

Deși timpul de transport la un centru specializat PPCI poate părea lung, beneficiile depășesc dezavantajele atunci când un sistem EMS integrat încorporează pre-notificare, numită „procesare paralelă". Unii au propus dublarea timpului de transport alocat pentru pacienții suspectați de STEMI, pentru a permite transportul acestor pacienți direct la un „centru de excelență", unde timpul țintă D2B este <60 de minute. Eficiența procesului poate fi atinsă numai printr-un sistem integrat pentru îngrijirea STEMI care încorporează PHECG pentru diagnosticare mai devreme, triaj accelerat și sisteme de transport uşor disponibile, cu repetiții. O evoluție mai uniformă către îngrijirea integrată a STEMI a fost împiedicată de lipsa de finanțare, stimulente divergente, lipsa de obiective coordonate și, uneori, strategii concurente. De exemplu, în multe regiuni, în special cele fără cerințe de certificat de nevoie reglementate de stat, a existat o proliferare de noi laboratoare de cateterism pentru furnizarea de PPCI fără a ține cont de volumul PPCI sau de rezervă chirurgicală. centrele pot îmbunătăți accesul la îngrijire, utilizarea mai eficientă a centrelor PPCI existente prin

integrarea prespitalicească-EMS s-a dovedit a fi o strategie mai rentabilă Numai recent s-au folosit tehnici sofisticate de modelare pentru a compara eficacitatea relativă și/sau costul acestor strategii concurente pentru îngrijirea pacienților cu STEMI21. eficient

și mai puțin costisitoare decât o strategie de creare de noi facilități PPCI21 (Figura 5-e5).

Coordonarea strategiilor, precum și integrarea resurselor esențiale prespitalicești și intraspitalicești pentru îngrijirea SCA la nivel de stat a fost punctul central al inițiativei AHA Mission: Lifeline, care a fost creată ca răspuns la oportunitățile ratate pentru un tratament prompt și adecvat pentru STEMI. oferă un plan pentru spitale și administratori pentru a implementa sisteme de îngrijire. În prezent, aproximativ 65% dintre cetățenii SUA au acces la un sistem de îngrijire Mission: Lifeline, al cărui număr a crescut foarte mult în ultimul deceniu (Figura 5-5).2

Deși Misiunea AHA: Lifeline a jucat un rol esențial în proliferarea sistemelor de îngrijire STEMI în toată țara, Alianța Door-to-Balloon a ACC a căutat să îmbunătățească timpii D2B în spitalele PPCI. Alianța D2B a fost lansată în 2006, în parteneriat cu Institutul pentru Îmbunătățirea Sănătății. Această Alianță a oferit spitalelor strategii bazate pe dovezi și instrumente de sprijin necesare pentru a reduce timpii D2B prin concentrarea pe îmbunătățirea procesului, procesarea paralelă și colaborarea interdisciplinară. Cheile pentru reducerea timpilor D2B sunt (1) medicul departamentului de urgență (ED) (sau EMS PHECG) activează CCL, (2) un apel activează întreaga echipă, (3) echipa CCL este pregătită în 30 de minute de la primirea apelului de activare, (4) feedback prompt al datelor și (5) o abordare bazată pe echipă cu angajament de la toate nivelurile. Când a fost lansat, obiectivul inițial a fost de a atinge timpi D2B de <90 de minute pentru 75% dintre pacienții cu STEMI care se prezintă la o unitate PPCI. În deceniul de la înființare, Alianța D2B a facilitat îmbunătățiri dramatice în vremurile D2B în toată țara (vezi Figura 5-1).1-22-23 Prin eforturile acestor organizații, precum și eforturile individuale ale nenumăratelor asistente medicale, medici, administratori și furnizori de EMS, sistemul de rețea de primire STEMI de îngrijire în străinătate a dezvoltat atât modelul intern, cât și peste hotare.

SISTEME DE ÎNGRIJIRI ÎN PRACTICĂ

Sisteme de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare ST: experiența europeană

Restabilirea rapidă a fluxului sanguin coronarian normal, prin recanalizarea farmacologică și/sau mecanică a unei artere coronare ocluzate, limitează amploarea necrozei miocardice și reduce mortalitatea pacienților care prezintă STEMI (vezi Figura 13-3). PPCI a demonstrat o reperfuzie coronariană mai frecventă, completă și durabilă atât în studiile clinice controlate randomizate, cât și în studiile observaționale (vezi capitolul 14 și capitolul 17). Din aceste motive, PPCI este modalitatea de revascularizare preferată, atâta timp cât un operator cu experiență o poate asigura în timp util (Figura 5-6; vezi și Figura 13-5).8-24 Pe baza acestor principii, primele studii randomizate controlate, care au comparat transportul

pe distanțe lungi către centrele PPCI cu fibrinoliză primară, au fost efectuate în spitale locale în Europa timpurie, în perioada precoce. anii 2000.25 În general, aceste studii, care sunt discutate în capitolul 14, au demonstrat că transferul pacienților cu STEMI la o unitate de angioplastie terțiară ar putea fi atât sigur, cât și eficient. În context, întârzierile legate de transfer au fost în general mai mari de 1 oră, iar timpii de la FMC la dispozitiv au fost mai mari de 2 ore (Figurile 5-e6A și 5-e6B și 5-e7A și 5-e7B). Întârzieri legate de transfer care prelungesc timpul de inițiere a

Misiune: Lifeline STEMI Systems Coverage

Din 28.03.2015

(848 de sisteme - 83,13% acoperire a populației)

Zona de acoperire STEMI

FIGURA 5-5 Misiune: Harta de acoperire Lifeline. Toate datele de sistem, inclusiv zona de acoperire, sunt date auto-raportate. Notă: Zonele de acoperire pentru resuscitarea cardiacă enumerate sunt, de asemenea, indicative ale unui sistem de infarct miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI). Misiune: Lifeline nu recunoaște sistemele de resuscitare cardiacă care nu sunt, de asemenea, asociate cu un sistem activ STEMI. (Sursa: American Heart Association. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Compressed mortality file 1999-2006. CDC Wonder Online Database. ICD10 121-122, 2015.)

50-1

40-

E

w ra o

Q

30-

20-

10-

Ob

OH

OE OK

Oj<>m

OI

O Strategii bazate pe spital

◻ Strategie bazată pe EMS

◻ O

— i 1 1

1000 2000 3000

QALY salvate

FIGURA 5-e5 Eficacitatea costurilor a strategiilor bazate pe servicii medicale de urgență (EMS) comparativ cu serviciile medicale de urgență pentru îmbunătățirea accesului pacientului cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST la intervenția coronariană percutanată primară. QALY, An de viață ajustat în funcție de calitate. (De la Concannon TW, Kent DM, Normand SL, et al: Comparative effectiveness of ST-segment elevation myocardial infarct regionalization strategies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:1-8, 2010.)

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

reperfuzia cu mai mult de 90 de minute pare să favorizeze terapia fibrinolitică (vezi Capitolul 14 și Figura 14-9).26-28

Sistemele contemporane de îngrijire STEMI din Europa includ rețeaua VIENA STEMI și sistemul SAMU din Paris.29 Primul se bazează pe un apel de rotație între singurele două centre PPCI cu volum mare disponibile. În cel din urmă, medicii personalizează în mod obișnuit ambulanțele și inițiază îngrijirea prespitalicească. O strategie farmaco-invazivă care utilizează terapia fibrinolitică prespitalicească este utilizată în mod obișnuit în aceste două sisteme, în special pentru pacienții care se prezintă precoce după STEMI (<3 ore).26-29 Acestea și alte sisteme internaționale de îngrijire STEMI sunt rezumate în Tabelul 14-e1.

În ciuda rezultatelor acestor studii, mulți au fost pesimiști că un astfel de sistem ar funcționa în cadrul construcției asistenței medicale din SUA din cauza barierelor geografice, politice și financiare. În plus, singurul studiu de transfer STEMI din SUA (air-PAMI) a raportat o medie totală a D2B de 155 de minute, cu rezultate echivoce, deși studiul a fost mic și cu putere redusă.25

Sisteme de îngrijire a infarctului miocardic cu supradenivelare ST: Statele Unite

La începutul anilor 2000, existau dovezi tot mai mari că îngrijirea STEMI în Statele Unite era inadecvată. În 2004, ghidurile ACC/AHA pentru îngrijirea pacienților cu STEMI au făcut o recomandare clasa I, nivel de evidență B, conform căreia „întârzierea de la contactul pacientului cu sistemul de sănătate (de obicei, sosirea la Urgențe (UR) sau contactul cu EMS) până la inițierea terapiei fibrinolitice ar trebui să fie mai mică de 30 de minute” (Figura 5-13-5 vezi, de asemenea, Figura 5-6). Alternativ, dacă s-a ales PPCI, „întârzierea de la contactul pacientului cu sistemul de sănătate (de obicei, sosirea la ED sau contactul cu EMS) până la umflarea balonului ar trebui să fie mai mică de 90 de minute”. Aceasta a marcat prima dată când o astfel de recomandare privind momentul reperfuziei a apărut în ghidurile ACC/AHA.8 În ciuda acestei recomandări puternice, datele din Registrul Național al Infarctului Miocardic au arătat că timpii D2B în Statele Unite au fost prea lenți, în special pentru pacienții care au fost transferați pentru PPCI. Cu un timp D2B mediu de 180 de minute, doar 15% dintre pacienții transferați au atins un timp D2B mai mic de 120 de minute și doar 4% dintre pacienți au avut un timp D2B care a îndeplinit standardul

recomandat de mai puțin de 90 de minute. În 2006, Institutul de Medicină (IOM) a publicat un raport intitulat „Îngrijire de urgență în spitale: la punctul de rupere". În acest raport, OIM a concluzionat că supraaglomerarea camerelor de urgență, precum și îngrijirea „fragmentată" și inaccesibilitatea specialiștilor au fost cele mai mari bariere în calea îmbunătățirii asistenței medicale de urgență. OIM a cerut schimbări drastice în coordonarea îngrijirii, politicilor, finanțării și practicilor de cercetare.

Din fericire, în ciuda numeroaselor obstacole, existau credincioși fermi în potențialul sistemelor STEMI care erau dispuși să investească timp, energie și resurse incredibile în construirea sistemelor STEMI funcționale în Statele Unite. În 2003, Minneapolis Heart Institute (MHI) de la Abbott Northwestern Hospital a început să construiască unul dintre primele sisteme regionale STEMI din Statele Unite. Sistemul a fost modelat după sisteme regionale de traumă de succes și a fost construit pe premisa că diagnosticarea accelerată, procesele simplificate și protocoalele de îngrijire standardizate au fost cheile pentru implementarea și menținerea unui sistem de succes STEMI în Statele Unite. Sistemul MHI a funcționat ca un model „roată și spițe", cu MHI în centrul sistemului. Referiți spitale și clinici pe o rază de 60 de mile

Fibrinoliza spitalicească:

Ușă la ac în 30 de minute

Planul de triaj EMS

Goluri

Nu este capabil PCI

Capabil PCI

EMS activat

Pacient

<

Expediere

X

scenă

transport EMS

transport EMS:

EMS la balon în 90 de minute

5 minute după 1 minut În cadrul fibrinolizei prespitalicești: debutul simptomelor 8 minute EMS la ac în 30 de minute

Autotransportul pacientului: spital din ușă la balon în 90 de minute

Timp ischemic total: în 120 de minute*

*Ora de aur = primele 60 de minute

FIGURA 5-6 Obiectivele terapiei de reperfuzie precoce. Pacienții sunt încurajați să sune la 911 în cel mult 5 minute de la apariția simptomelor. Serviciile medicale de urgență (EMS) sunt încurajate să efectueze o electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații prespitalicești și, în unele cazuri, să administreze fibrinolitice prespitalicești. Pacienții ar trebui să fie transportați de preferință la un spital capabil de intervenție coronariană percutanată (PCI) atunci când este posibil, ocolind adesea un spital non-PCI, cu un timp de EMS la balon de mai puțin de 90 de minute. Dacă este

transportat la un spital non-PCI, acea unitate poate administra fibrinolitice cu un timp de la ușă la ac de mai puțin de 30 de minute sau poate fi transferată la un spital compatibil cu PCI. Scopul este un timp ischemic total mai mic de 120 de minute. STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare. (Din Vavalle JP, Granger CB: Nevoia de îngrijire regională integrată pentru infarctul miocardic cu segment ST. Circulation 124:851-856, 2011.)

FIGURA 5-e6 PRAGA-2 Harta de încercare. Harta Republicii Cehe care arată distribuția geografică a spitalelor primare (comunitare) și/sau a centrelor terțiare cardiace (puncte albastre) împreună cu districtele respective ale zonei de servicii (gri). Treizeci și trei din 77 de districte (din punct de vedere geografic 43% din districtele cehe) au participat la studiu. Cu toate acestea, populația acestor raioane reprezintă 5,7 milioane (54%) din populația totală a țării. Situația din țară s-a îmbunătățit substanțial în perioada de studiu. Astfel, în 2002, alte nouă centre de intervenție coronariană percutanată (ICP) au fost fie nou deschise, fie au început un serviciu de 24 de ore pentru PCI primară în infarctul miocardic acut. Astfel, la sfârșitul perioadei de studiu, 95% din populația cehă avea acces la PCI primar la o distanță mai mică de 100 km de locuințe. (B) Obiectivul primar al studiului PRAGUE de deces, reinfarct sau accident vascular cerebral la 30 de zile. Grupurile au fost randomizate pentru a primi tromboliza la spitalul de prezentare fără transfer pentru PPCI (grup A, n = 99), terapie trombolitică în timpul transportului la un centru PPCI (grup B, n = 100) și transfer imediat la un centru PPCI fără tromboză (grup C, n = 101). (A, De la Widimsky P, și colab.: Transport la distanță lungă pentru angioplastia primară vs. thrombolysis imediată în miocardic acut—PRAGUE-2. Eur Heart J 24:94-104, 2003. B, De la Widimsky P, și colab.: Trial randomizat multicentric care compară transportul cu pacienții primar angioplastic vs strategie combinată de angioplastie primară vs. infarct miocardic acut care se prezintă la un spital comunitar fără un laborator de cateterism. Studiul Eur Heart J 21:823-831, 2000.)

5,4 milioane de locuitori

5 centre PCI

24 de spitale de referință

62% din populația daneză

Distanța de transport de până la 95 mile SUA

(în medie, 35 mile)

Zile

B Punct final primar: deces sau reinfarcare sau accident vascular cerebral

FIGURA 5-e7 (A) Harta de studiu DANAMI-2 a Danemarcei cu cele 5 centre de intervenție coronariană percutanată (PCI) (puncte albastre) și 24 de centre de referință (puncte roșii). (B) Date de rezultat pentru Trial DANAMI-2. NNT, Numărul necesar de tratat; tPA, activator tisular al plasminogenului. (Adaptat de la Anderson HR, et al: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarct - DANAMI-2. N Engl J Med 349:733-742, 2003.)

Zona 2

(90-120 minute)

Zona 1

(<90 minute)

r ~

Protocol Zona 1

Aspirina 325 mg

Clopidogrel 600 mg

UFH

Beta-blocant

PCI

FIGURA 5-7 Harta Minnesota cu centrul primar de intervenție coronariană percutanată (PPCI) din Minneapolis (stea), spitale din Zona 1 (<60 mile de spitalul PPCI) (cerc albastru) și spitale din Zona 2 (60 până la 210 mile de spitalul PCI) (cerc roșu). Sunt prezentate protocoalele farmacologice pentru centrul PPCI și spitalele din Zona 1. Vezi textul pentru discutarea protocolului Zona 2. UFH, heparină nefracționată. (De la Minneapolis Heart Institute, Minneapolis, Minnesota.)

raza MHI au fost considerate Zona 1, cu un protocol standardizat care a inclus medicamente adjuvante bazate pe dovezi (aspirina, clopidogrel, bolus intravenos de heparină nefracționată pe bază de greutate și p-blocante intravenoase) și un plan de transfer prespecificat de la fiecare loc. Sistemul regional STEMI a crescut rapid și s-a extins în Zona 2, care a inclus spitale de referință pe o rază de 60 până la 210 mile, folosind un protocol

standardizat similar cu adăugarea unei jumătăți de doză de tenecteplază intravenoasă și transfer imediat la MHI pentru PCI farmaco-invazivă (Figura 5-7; vezi în capitolul MHI, în plus față de protocolul standardizat). grupul a acordat o prioritate ridicată culegerii de date în scopuri de asigurare a calității și feedback. În următorii câțiva ani, grupul MHI a reușit să demonstreze îmbunătățiri marcate într-o varietate de rezultate, inclusiv deces, re-infarct, accident vascular cerebral și durata șederii în spital.

În următorii 5 ani, sistemele regionale de îngrijire pentru pacienții cu STEMI au fost dezvoltate în toată Statele Unite (Figura 5-8).31 Aceste sisteme au fost construite individual și adaptate peisajelor politice, geografice și socioeconomice unice ale diferitelor regiuni. Unele au fost construite într-un mod similar cu MHI, în timp ce altele au fost construite mai degrabă ca o rețea „web", cu mai multe centre terțiare diferite servind drept hub-uri pentru PPCI în zonă (Figurile 5-e8A și 5-e8B; vezi și Tabelul 14-e1). În ciuda diferențelor lor de structură, organizare și furnizori, aceste sisteme au demonstrat o rată combinată a timpului D2B de <90 minute la 86% dintre pacienții cu STEMI (vezi Figura 5-8).31 În plus, fiecare regiune a depășit individual standardul Alianței D2B al ACC de mai mult de 75% din cazurile STEMI, realizând aceste sisteme de la 90, 90 minute până la 23 minute. printr-o varietate de modele, rețelele regionale de centre de recepție STEMI au putut oferi diverse comunități acces în timp util la îngrijiri de calitate STEMI (a se vedea figurile 5-8A și 5-8B).

Important este că aceste sisteme nu au fost formate exclusiv din centre preselectate, performante. De exemplu, în județul Los Angeles (LAC), mai puțin de 50% dintre pacienții cu STEMI au avut un timp D2B de <90 de minute înainte de implementarea rețelei de recepție LAC STEMI. În decurs de 1 lună de la implementarea rețelei STEMI, mai mult de 90% dintre pacienții STEMI au avut un timp D2B de < 90 de minute (vezi Figura 5-e8B).31 Pentru a tria eficient pacienții către spitalul corespunzător (Centrul de primire STEMI vs. cel mai apropiat spital disponibil), LAC a devenit unul dintre primele sisteme STEMI care a integrat PHECG-urile în destinația de determinare a îngrijirii pacientului în EMS.

În Carolina de Nord, colaboratorii au construit primul sistem STEMI la nivel de stat, care a inclus atât PPCI, cât și strategii bazate pe fibrinolitic (Figura 5-e9).19 Prin această abordare integrată, furnizorii RACE au reușit să demonstreze îmbunătățiri semnificative ale ratelor de reperfuzie și ale valorii timpului până la tratament. Datele privind rezultatele au avut tendința de îmbunătățire, de asemenea, dar aceste măsuri nu au atins semnificație statistică.

Ghidul Societății Profesionale

Succesele din Minnesota, Carolina de Nord și California au fost reproduse în Statele Unite și au contribuit la o schimbare a Ghidurilor ACCF/AHA pentru pacienții cu STEMI. Ghidurile actuale oferă o recomandare de clasa I, nivel de dovezi B, conform căreia „toate comunitățile ar trebui să creeze și să mențină un sistem regional de îngrijire a STEMI."8 Același nivel de recomandare este dat pentru efectuarea unui ECG cu 12 derivații de către personalul EMS.8 Misiunea AHA: Lifeline și Alianța ACC D2B au jucat

AHN FVR HMM IRM LAG MHO SJC SJD SMC UCI WMC

CMH LRR SJR

Cod AMH AVH BEV BMC CNT CSM GAR GMH GSH GWT HCH HGH HMH HWH ICH LBM LCH LCM NRH PIH PVC SJH SJS SMH SMM TOR TRM UCL VPH WMH

SRC-uri din județul Los Angeles

Spitalul metodist din California de Sud Centrul Medical Antelope Valley

Spitalul Beverly

Centrul Medical Brotman

Centrul Medical Regional Centinela Freeman-Centinela Campus Cedars Sinai Medical Center

Centrul Medical Garfield

Spitalul Memorial și Centrul de Sănătate Glendale

Spitalul Bunului Samarian

Centrul Medical Adventist Glendale

Centrul medical Providence Holy Cross LAC Harbour-UCLA Medical Center

Spitalul Memorial Huntington

Spitalul și Centrul Medical West Hills Centrul Medical Citrus Valley-IC Campus Long Beach Memorial Medical Center Spitalul Comunitar Lancaster Spitalul Little Company of Mary Spitalul Northridge Centrul Medical Spitalul Presbiterian Spitalul Intercomunitar Pomona Valley Centrul Medical Centrul de Sănătate Saint John's

Providence Saint Joseph Medical Center Santa Monica-UCLA Medical Center

Centrul Medical Sfânta Maria

Centrul Medical Memorial Torrance

Centrul Medical Regional Encino-Tarzana-Campusul Tarzana Centrul Medical UCLA

Spitalul Presbiterian din Valea

Centrul Medical White Memorial

SRC-uri din Orange County

Centrul Medical Anaheim Memorial Centrul Medical Regional Fountain Valley Centrul Medical Memorial Hoag Centrul Medical Regional Irvine Centrul Medical Los Alamitos

Spitalul Misiunii

Spitalul Sf. Iosif

Centrul Medical St. Jude

Centrul Medical Memorial Saddleback Centrul Medical UCI

Centrul Medical de Vest-Santa Ana

SRSc în județul Ventura

Spitalul Memorial comunitar

Los Robles Health and Medical Center Centrul Medical Regional St. John's

100

MERGI 1

0)

N = 476

VI

CD

CM

o> ra tr

B

imuni

0

pre

SRC (19)

90%

Dec

feb

ian

(39) (51)

Mar

(75)

Aprilie

(57)

mai

(68)

Iunie

(60)

iul

(49)

aug

(58)

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

FIGURA 5-e8 (A) Centrele receptoare (SRC) de infarct miocardic cu supradenivelare ST din Los Angeles și Orange County (STEMI). (B) Orele de la ușă la balon SRC din județul Los Angeles (D2B). Tendințele temporale afișate pe lună (albastru) pentru rata D2B <90 de minute în județul Los Angeles (California) 1 decembrie 2006 până la 31 august 2007. Rețeaua a început cu trei spitale și a crescut rapid la 30 de SRC desemnate în această perioadă de timp. N reprezintă numărul de pacienți cu date D2B pentru fiecare lună dată. Linia roșie indică o rată generală de 90% a D2B <90 de minute (n = 476). O valoare de referință aproximativă dintr-un sondaj din 2005 asupra pacienților STEMI identificați cu electrocardiogramă prespitalicească este descrisă ca „PreSRC" (verde). (A, De la Department of Health Services, Los Angeles County, California. B, De la Rokos IC, et al: Integration of pre-spital electrocardiograms and ST-elevation myocardial receiving networks [SRC] networks: impact on door-to-balon times across 10 independent regions. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Intv 2:69, 392-304.)

Fiecare centru non-PCI a fost evaluat pentru desemnarea repurfuziei pe baza resurselor, a capacității de transfer și a timpului de transfer la centrul PCI.

FIGURA 5-e9 Sistemul de îngrijire a infarctului miocardic cu elevație ST-Carolina de Nord RACE. PCI, intervenție coronariană percutanată. (De la Proiectul HeartRescue al Fundației Medtronic, Minneapolis, Minnesota.)

rd (SAU)

linneai

Marin Co. (CA)

Stejar (MI)

Co. (CA) ngeles Co. (CA)

San Diego Co. (CA)

Ventura

Ck Los v

XX Orange Co. (CA)

desfrânată

IC)O

Atlanta (GA)

FIGURA 5-8 (A) Rețelele de primire a infarctului miocardic cu denivelarea ST din SUA (STEMI) în 2009. (B) Rata timpului de la ușă la balon (D2B) <90 de minute în rețelele de recepție a STEMI din SUA în 2009, pe baza numărului total de pacienți din fiecare regiune care au avut o STEMI prespitalicească și o electrocardiogramă primară (+ intrahospitalară) intervenție coronariană până la 31 august 2007. Bazele de date regionale cu mai mult de 400, 400 până la 100 și mai puțin de 100 de pacienți primari cu intervenție coronariană percutanată sunt notate cu albastru închis, albastru și, respectiv, albastru deschis. Linia roșie întreruptă reprezintă rata de referință D2B Alliance de 75%. Linia roșie continuă denotă o rată de 86% a D2B <90 de minute pentru toate cele 10 regiuni combinate (n = 2053). (De la Rokos IC, et al: Integrarea electrocardiogramelor pre-spital și a rețelelor de recepție a infarctului miocardic cu elevație ST (SRC): impactul asupra timpilor de la ușă la balon în 10 regiuni independente. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Intv 2:339-346, 2009.)

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

roluri cruciale în creșterea și extinderea sistemelor de îngrijire STEMI. Succesul sistemelor regionale STEMI a stimulat aplicarea de noi sisteme de îngrijire pentru alte urgențe cardiovasculare, inclusiv OHCA, disecția aortică și accidentul vascular cerebral.32

SISTEMELE CARDIOVASCULARE DE ÎNGRIJIRE STATELE UNITE: PEISAJUL ACTUAL

Misiunea: Programul Lifeline a stabilit criterii pentru EMS, centre de referință și centre de primire.2 Centrul PPCI trebuie să aibă un CCL cu personal disponibil pentru a efectua PPCI 24 de ore pe zi, 7 zile pe săptămână, 365 de zile pe an. Aceste centre ar trebui să poată efectua PPCI în timp util și ar trebui să îndeplinească criteriile Alianței D2B ale ACC de a

avea un timp D2B de <90 de minute la cel puțin 75% dintre pacienții cu STEMI fără transfer. Aceste centre trebuie să fie capabile să ofere îngrijire de susținere la fața locului pentru STEMI și complicațiile acestuia; cu toate acestea, backup chirurgical nu este necesar în toate locurile. Pentru centrele PPCI fără rezervă chirurgicală la fața locului, aceste centre ar trebui să aibă un acord permanent cu un centru de îngrijire terțiară care are disponibil 24 de ore de asistență chirurgicală. Administratorii centrelor PPCI trebuie să demonstreze sprijin adecvat și supraveghere a performanței centrului PPCI, inclusiv, dar fără a se limita la, a avea o echipă multidisciplinară care efectuează o evaluare continuă a asigurării calității. Centrul PPCI ar trebui să aibă un program robust și continuu în sprijinul educației medicale continue. Centrele PPCI ar trebui să îndeplinească cerințele actuale ale programului ACC/AHA, inclusiv realizarea (ca instituție) a cel puțin 36 de PPCI și un total de cel puțin 400 de PCI pe an. Programul PPCI STEMI ar trebui să fie descris clar în manualul de operațiuni al instituției, iar centrul PPCI trebuie să aibă mecanisme de monitorizare și îmbunătățire a performanței programului (Tabelul 5-1).2

Pe lângă aceste cerințe instituționale, cardiologii intervenționali ai centrului PPCI ar trebui să îndeplinească ghidurile actuale ACC/AHA pentru competența în PPCI, care includ cel puțin 11 PPCI anual și un total de cel puțin 75 PCI pe an. În plus, acești medici și personal ar trebui să aibă un program oficial de apeluri care să delimiteze în mod clar cine este responsabil pentru îngrijirea la program și după orele de program a STEMI (vezi Tabelul 5-1).2

Sistemul ideal de rețea de îngrijire

Există anumite trăsături cheie care sunt comune între sistemele de îngrijire de succes.33 Succesul oricărui sistem de îngrijire se bazează pe performanță și

TABELUL 5-1 Cerințe ale unui centru SRC PPCI: instituțional și medic

Instituţional

PCI disponibil 24/7/365

PCI efectuat cât mai curând posibil (obiectivul Alianței DTB, 75%; DTB <90 min) Capabil să ofere îngrijiri de susținere la fața locului pentru STEMI și complicații

Acord cu centrul de îngrijire terțiară pentru orice centru PPCI care nu are rezervă chirurgicală la fața locului

Angajamentul administrației spitalului în sprijinul participării la programul SRC

Mecanisme de monitorizare a performanței programului

Echipa multidisciplinara pentru evaluarea asigurarii calitatii

Programul CME

Cerințele programului ACC/AHA: 36 PPCI și 400 PCI total pe an

Programul PPCI descris într-un manual de operațiuni

Medic

Intervenționistii ar trebui să îndeplinească orientările ACC/AHA pentru competențe:

11 PPCI-uri pe an și 75 de PCI-uri totale pe an

Program oficial de gardă

ACC/AHA, Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association; CME, educație medicală continuă; DTB, Door-to-Balloon; PPCI, intervenție coronariană percutanată primară; SRC, Centrul de Recepție STEMI; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare.

De la American Heart Association: Mission: Lifeline, 2015. http://www.heart.org/HEARTORG/HealthcareResearch/MissionLifelineHomePage/LearnAboutMissionLifeline/STEMI-Systems-of-Care_UCM_439065_SubHomePage.jsp.

angajamentul membrilor săi individuali. Acest membru angajat include publicul larg, personalul EMS, medicii și profesioniștii din domeniul sănătății aliați atât la centrele de trimitere, cât și la centrele de primire. În sistemul ideal de îngrijire, pacienții și membrii comunității ar recunoaște semnele și simptomele unei urgențe cardiace și ar răspunde în mod corespunzător activând imediat EMS (prin 911). Defibrilatoarele externe automate ar trebui să fie disponibile în locuri publice și ar trebui să fie suficient de intuitive pentru a fi utilizate atât de profani, cât și de profesioniștii medicali. Dacă este cazul, publicul ar recunoaște necesitatea și ar iniția RCP. Aceste obiective pot fi atinse numai prin sensibilizarea comunității și educație.

Agenția EMS ideală ar avea protocoale standardizate de „punct de intrare" care delimitează în mod clar care pacienți ar trebui transportați la cel mai apropiat spital de referință și care pacienți ar trebui transportați la cel mai apropiat spital primitor. Această luare a deciziilor s-ar baza, parțial, pe achiziția, interpretarea și transmiterea unui PHECG. Implementarea cu succes a unor astfel de protocoale depinde nu doar de achiziția PHECG, ci și de interpretarea corectă urmată de activarea corespunzătoare a CCL. Acest obiectiv poate fi atins printr-un algoritm de computer cu sau fără supracitire EMS sau prin transmisie către centrul de recepție. Aceste protocoale sunt create în mod ideal prin eforturile comune ale personalului EMS, medicilor de urgență, cardiologi, administratorilor de spitale și personalului. Acestea ar trebui să fie susținute de plătitori și de administratorii din cadrul sistemului. Pentru pacienții care se prezintă la un centru de trimitere, activarea EMS prin 911 ar trebui să aibă loc pentru a facilita transportul rapid al acestor pacienți la o unitate de primire care poate oferi terapie definitivă (vezi Figura 13-5). În sistemele în care PPCI nu este disponibil deloc sau în timp util, utilizarea fibrinoliticelor ca terapie de reperfuzie ar trebui inclusă ca alternativă în protocol (vezi Figura 14-12).

Într-un sistem ideal de îngrijire, spitalele de referință ar trebui să aibă, de asemenea, protocoale standardizate la punctele de intrare, care să delimiteze clar care pacienți ar

trebui transferați la un centru de trimitere pe baza criteriilor de risc specifice pacientului, a indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapii alternative și a proximității de cel mai apropiat centru primitor. În plus, aceste centre ar trebui să aibă planuri integrate pentru întoarcerea pacienților la spitalele comunității locale și la centrele de îngrijire pentru îngrijirea de urmărire înainte și după externare. Centrele de trimitere ar trebui să dispună de mecanisme care să promoveze transferul eficient al datelor (fișe medicale, rezultate ale studiilor etc.) către centrele de primire, în scopul continuității îngrijirii și pentru a evita redundanțele în sistem. Centrele de trimitere și de primire ar trebui să aibă protocoale standardizate în vigoare pentru a asigura livrarea eficientă a terapiilor bazate pe dovezi pentru toți pacienții, reducând în același timp variabilitatea în furnizarea de îngrijiri.

Centrul ideal de primire trebuie să aibă facilitățile, expertiza, echipamentul și pregătirea pentru a administra terapia definitivă pentru fiecare afecțiune cardiovasculară acută. Aceste centre ar trebui să îndeplinească orientările minime de performanță și ar trebui să fie implicate în eforturile continue de evaluare și îmbunătățire a calității. Aceste centre de primire ar trebui, de asemenea, să dispună de mecanisme care să promoveze transferul eficient al datelor (înregistrări medicale, rezultate ale studiilor etc.) înapoi către centrele de trimitere pentru a promova continuitatea îngrijirii și pentru a evita redundanțele în sistem. De asemenea, ei ar trebui să urmeze protocoale standardizate pentru a minimiza variabilitatea în furnizarea de îngrijiri bazate pe dovezi și ar trebui să promoveze în mod clar și consecvent feedback-ul bidirecțional între diferiții membri ai sistemului.

Pe lângă aceste componente individuale, sistemul ideal de îngrijire ar trebui să aibă caracteristici comune care sunt aplicabile tuturor membrilor și componentelor sistemului în sine. În primul rând, toți membrii sistemului trebuie să împărtășească un sentiment de lucru în echipă și un scop comun singular - de a oferi îngrijire de cea mai înaltă calitate în cel mai rapid mod posibil. Pentru a face acest lucru, membrii sistemului trebuie să împărtășească un respect reciproc pentru fiecare jucător în parte și trebuie să înțeleagă că pentru ca sistemul să reușească, fiecare membru joacă un rol critic. Fiecare membru al echipei este crucial, iar îmbunătățirile aduse sistemului necesită contribuții și leadership la fiecare nivel. Nevoia de educație, formare și recalificare nu poate fi subestimată din cauza numărului mare de persoane implicate și a schimbărilor continue atât în ceea ce privește personalul, cât și datele noi.

Protocoalele standardizate și seturile de comenzi concepute prin utilizarea terapiilor bazate pe ghiduri asigură că cel mai mare procent de pacienți eligibili primesc îngrijire de cea mai înaltă calitate. Cu toate acestea, același sistem trebuie să permită flexibilitate pentru a răspunde nevoilor individuale ale pacienților și ale medicilor. Sistemele trebuie activate în timp util și uniform; un singur apel telefonic sau o singură pagină ar trebui să avertizeze toți membrii relevanți ai sistemului pentru a furniza orice actualizări pertinente cu privire la starea și starea pacientului. În mod ideal, toate părțile din cadrul sistemului ar fi implicate în colectarea și cercetarea continuă a datelor în scopul asigurării și îmbunătățirii calității. Feedback-ul este o componentă cheie; aceasta ar putea include paramedicii care transportă care observă o angiogramă, cardiologul intervențional chemând medicul ED imediat după

procedură și comunicarea a doua zi între coordonatorii sistemului, EMS și managerii ED. Cardiologul primar ar trebui să comunice și cu medicul primar. Rapoartele lunare, trimestriale și anuale de calitate asigură îmbunătățirea continuă a calității la nivel de sistem. Sprijinul financiar și moral din partea administrației spitalului este esențial și, dacă lipsește, poate crea o piedică majoră. Poate cea mai importantă verigă a lanțului este un lider pasionat la fiecare nivel.33

Sisteme de îngrijire: succese și avantaje

Avantajele unei abordări „sisteme de îngrijire" includ accesul sporit la îngrijire terțiară pentru pacienții cu afecțiuni complexe, cu risc ridicat (Tabelul 5-2).32 Acest acces scade numărul de pacienți „eligibili, dar netratați" într-o regiune geografică largă. Protocoalele standardizate din cadrul sistemelor de îngrijire îmbunătățesc timpul până la tratament, inclusiv timpul de la FMC la dispozitiv, oferind în același timp o comunicare clară și așteptări pentru pacienți pe baza punctului lor de intrare. În plus, sistemele de îngrijire au arătat în mod constant îmbunătățiri ale rezultatelor importante, inclusiv mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară, reinfarctul, accidentul vascular cerebral și durata spitalizării.34 Sistemele STEMI sunt acum implementate în întreaga lume, cu rezultate pozitive constant29-35'36.

Sisteme de îngrijire: provocări, lacune și bariere actuale

Terkelsen și colegii au introdus ideea „întârzierilor de sistem", care se concentrează pe timpul de la FMC până la inițierea terapiei de reperfuzie (vezi Figura 14-1).37 Ei au efectuat o analiză retrospectivă a 6209 pacienți cu STEMI sau IM bloc de ramură care au fost internați pentru ICP între 2002 și 2008 folosind baze de date medicale publice din Danemarca de Vest; ei au descoperit că întârzierile sistemelor au fost asociate în mod independent cu o creștere cu 10% a mortalității pe termen lung pentru fiecare interval de timp de întârziere de 60 de minute (Figura 5-9).37 Autorii au susținut că rezultatele bazate pe debutul simptomelor la reperfuzie au fost supuse prejudecăților de selecție, informației, reamintirii și confuziei, în timp ce întârzierea totală a sistemului țintă care ar putea oferi o îmbunătățire a rezultatelor clinice modificabile37.

Întârzieri ale sistemelor

O provocare majoră pentru sistemele STEMI este timpul total D2B pentru pacienții care sunt transferați dintr-un spital de referință. Timpul „Doorin-door-out" (DIDO) la spitalele de referință pare a fi întârzierea majoră a sistemului și este o țintă bine identificată pentru îmbunătățire. Wang și colegii săi au studiat peste 14.000 de pacienți între 2007 și 2010 folosind registrul „Action Get with the Guidelines" și au constatat că intervalul median de minute DIDO (intervalul de minute 240 până la 416 minute). Doar 11% dintre pacienți au avut timpi DIDO mai mici de 30 de minute (Figura 5-10A).38 În plus, timpii DIDO mai lungi au fost asociați cu o mortalitate crescută (vezi Figura 5-10B).38 În mod similar, Herrin și colegii au revizuit datele din 2009 ale Centrelor pentru Medicare și Medicaid și au

descoperit că durata medie a DIDO a fost de numai 6967% de minute, iar pacienții au avut mai puțin de 697% de ori. 30 de minute.39

Întârzierile sistemului sunt eterogene în ceea ce privește durata și asocierea cu rezultatele. Miedema și colegii sai au descris frecvența, amploarea și impactul clinic al întârzierilor specifice la 2034 de pacienți cu STEMI transferați pentru PPCI (Figura 5-11).30 Cele mai frecvente întârzieri au avut loc la spitalul de trimitere și au fost legate de așteptarea transportului și întârzierea ED. Cele mai mari întârzieri au fost legate de ECG inițiale nondiagnostice și dileme de diagnostic, dar întârzierile care au avut impact clinic au fost legate de stopul cardiac și șocul cardiogen. Frecvent, stop cardiac

TABELUL 5-2 Avantajele și succesele sistemelor de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare ST

Îmbunătățirea accesului la instituțiile de îngrijire terțiară

Reduceți numărul de pacienți „eligibili, dar netratați”.

Timp mai scurt până la tratament prin protocoale standardizate

Rezultate îmbunătățite ale pacientului, inclusiv mortalitate de orice cauză, mortalitate cardiovasculară, reinfarct, accident vascular cerebral și durata spitalizării

și/sau șocul a fost cauza întârzierii mai degrabă decât un rezultat al întârzierii (Tabelul 5-3).30

Resurse pentru personal, cercetare și îmbunătățire a calității

Pe lângă întârzieri, există provocări legate de capacitatea centrelor PPCI de a accepta toți pacienții din cauza limitărilor de personal CCL și a disponibilității unităților. Menținerea unui personal adecvat necesită multă forță de muncă, pe lângă cheltuielile generale financiare mari pentru operarea acestor sisteme de îngrijire. Rambursarea este o provocare comună, deoarece multe spitale și furnizori diferiți pot avea grijă de un singur pacient în timpul șederii lor într-un sistem de îngrijire.

Participarea la cercetări și măsuri de îmbunătățire a calității necesită timp, efort și sprijin financiar. Poate că acest lucru explică lacunele actuale în cunoștințele privind rentabilitatea și anumite măsuri de rezultat. Colectarea incompletă a datelor și schimbul inadecvat de informații sunt probleme permanente pentru multe sisteme de îngrijire. Subraportarea rezultatelor și „epurarea” datelor nu contribuie la îmbunătățirea înțelegerii noastre a rezultatelor pacienților.40 Mai multe sisteme izolate de evidențe medicale, atât electronice, cât și scrise de mână, sunt adesea forțate să interacționeze între ele în cadrul unui anumit sistem de îngrijire.

Politica publică și luarea în considerare a nevoii

Politicile publice și supravegherea reprezintă o altă arena care oferă provocări unice fiecărui sistem de îngrijire. Sistemele regionale de transport trebuie dezvoltate în multe zone ale țării și este nevoie de o clarificare continuă a ceea ce constituie un centru acceptabil „de primire” și un centru „de referință”. Educația publică și sensibilizarea comunității sunt necesare pentru a-i învăța pe pacienți și pe membrii comunității să recunoască semnele și simptomele unei urgențe cardiace și să răspundă în mod corespunzător activând imediat EMS (prin 911).

Este necesară cartografierea și denotarea exactă a centrelor primitoare și a centrelor de referință pentru a identifica regiunile care au nevoie de sisteme de îngrijire mai robuste. Acest lucru ar permite, de asemenea, noi parteneriate și ar facilita conectarea acestor spitale într-un sistem de îngrijire mai coeziv.41 În plus, delimitarea centrelor PPCI de zi și a centrelor PPCI de 24 de ore este esențială pentru a reduce confuzia și a facilita triajul pacienților în timp util.

Alte probleme: infarct miocardic cu supradenivelare de ST în spital și activări false

STEMI care apar în spital sunt o problemă identificată recent și sunt asociate cu un timp mai lung până la tratament decât pacienții cu STEMI care conduc la spital (76 de minute față de 66 de minute) (Figura 5-e10) și cu rezultate clinice semnificativ mai proaste. Aceste rezultate pot fi îmbunătățite cu protocoale standardizate „in-house” STEMI.42-43 În cele din urmă, activările false sau inadecvate au devenit o problemă foarte provocatoare, cu rate de activări inadecvate de la 10% până la 40%, în funcție de definiții și regiuni.44-47 Motivele activărilor false variază și includ: repolarizare anormală a ECG, diagnosticare anormală bloc de ramură, hipertrofie ventriculară stângă și IM anterior, printre altele. Predictorii clinici și rezultatele pentru această populație în curs de dezvoltare nu au fost bine caracterizați, iar soluțiile pentru reducerea la minimum a ratelor fals pozitive fără creșterea ratelor de STEMI ratate sunt în cel mai bun caz complexe. Rafinarea acestor sisteme pentru a îmbunătăți specificul procesului nostru de selecție STEMI fără a sacrifica sensibilitatea este una dintre cele mai mari provocări cu care se confruntă sistemele STEMI.

DIRECȚII VITORIALE ȘI STRATEGII DE ÎMBUNĂTĂȚIRE

Apariția sistemelor regionale complexe STEMI este o realizare majoră care a contribuit la îmbunătățirea calității îngrijirii cardiovasculare. Privind înainte, în mod ideal, întreaga populație din SUA va avea sisteme regionale proiectate la nivel local nu numai pentru a oferi acces în timp util la PPCI pentru toți pacienții cu STEMI, ci și pentru a îngriji toate urgențele cardiovasculare acute.32

FIGURA 5-e10 Distribuția timpului total de la ușă la balon în funcție de modul de sosire. Timpul mediu (mediu) de la ușă la balon a fost de 76 de minute (98 de minute) pentru pacienții aflați în spital, de 51 de minute (59 de minute) pentru pacienții care sosesc prin intermediul serviciilor medicale de urgență și de 66 de minute (80 de minute) pentru pacienții conduși de sine/familiei. (De la Ross F, și colab.: Infarct miocardic cu supradenivelare ST diagnosticat după internarea la spital. Circulation 129:1225-1232, 2014.)

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

Evaluare prespitalicească și sisteme de îngrijire

Timp mediu (minute)

FIGURA 5-11 Timpi medii pentru întârzierile individuale la fiecare dintre cele trei segmente de tratament. Urgențe, Urgențe; ECG, electrocardiogramă; PCI, intervenție coronariană percutanată. (Din Miedema MD, et al: Cauze of delay and associated mortality in patients transfered with ST-deviation myocardial infarct. Circulation 124:1636-1644, 2011.)

TABELUL 5-3 Asociațiile de frecvență, amploare și mortalitate ale întârzierilor specifice la spitalul de trimitere. Spitalul de trimitere (întârzieri de la intrare la ușă) și Centrul PPCI (întârzieri DTB)

MAGNITUDINE (MIN)

DTB, Door-to-balon; ECG, electrocardiogramă; UR, secția de urgențe; PPCI, intervenție coronariană percutanată primară.

Din Miedema MD, et al: Cauzele de întârziere și mortalitatea asociată la pacienții transferați cu infarct miocardic cu supradenivelare. Circulație 124:1636-1644, 2011.

Scopul înalt este nu numai posibil, ci și la îndemâna noastră în următorul deceniu. Ne imaginăm aceleași sisteme care oferă îngrijiri similare, inclusiv protocoale standardizate și

planuri de transfer, pentru toate urgențele cardiovasculare acute, inclusiv OHCA, disecția aortică, embolie pulmonară, accident vascular cerebral, anevrisme de aortă abdominală și SCA fără supradenivelare a ST. Cu un accent suplimentar pe colectarea și monitorizarea datelor, suntem optimiști că vom identifica noi ținte pentru îmbunătățirea îngrijirii și a rezultatelor clinice. În plus, această extindere ar permite creșterea bazelor de date mari de registru, cum ar fi registrele ACTION-Get With the Guidelines și Cath-PCI. Progresele tehnologice și migrarea către sistemele electronice de evidență medicală ar trebui să permită integrarea în continuare a informațiilor medicale, mai cuprinzătoare

date și o comunicare mai transparentă între furnizori, pacienți și familii. O eficientizare suplimentară a proceselor, inclusiv acordarea tuturor furnizorilor de EMS de acces la sistemele PHECG, ar putea permite o reducere suplimentară a timpilor FMC-la-dispozitiv. În cele din urmă, există domenii evidente de îmbunătățire pe care le putem începe să le țintăm, în special în ceea ce privește STEMI în spital și activările false.

Pentru a-l cita pe Albert Einstein: „Nu ne putem rezolva problemele cu aceeași gândire pe care am folosit-o când le-am creat". Cu abordări noi și perfecționări suplimentare ale sistemelor noastre actuale de îngrijire, fără îndoială putem rezolva numeroasele provocări cu care ne confruntăm astăzi și așteptăm cu nerăbdare următorul set de provocări care ar putea urma.

Referințe

Krumholz H, et al.: Improvements in door-to-balon time in the United States, 2005 to 2010, Circulation 124:1038-1045, 2011.

American Heart Association: STEMI Systems of Care, Misiune: Lifeline, 2015. http://www.heart.org/HEARTORG/HealthcareResearch/MissionLifelineHomePage/LearnAboutMissionLifeline/STEMI-Systems-of-Care_UCM_439065_SubHomePage.

Menees DS, și colab.: Timpul de la ușă la balon și mortalitatea printre pacienții supuși PCI primară, NEngl J Med 369:901-909, 2013.

Bates ER, Jacobs AK: Timpul până la tratament la pacienții cu STEMI, NEngl J Med 369:889-892, 2013.

Nallamothu BK, și colab.: Relația între timpii de la ușă la balon și mortalitatea după intervenția coronariană percutanată în timp: un studiu retrospectiv, Lancet 385:1114-1122, 2015.

Masoudi FA, et al.: Cardiovascular care facts: a report of the National Cardiovascular Data Registry J Am Coll Cardiol 2013(62):1931-1947, 2011.

Shah RU, et al.: Creșterea intervențiilor coronariene percutanate pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST în Statele Unite, J Am Coll Cardiol Intv 8:139-146, 2015.

O'Gara PT, și colab.: 2013 Ghid ACCF/AHA pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: un raport de la Fundația American College of Cardiology/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 61:e78-140, 2013.

Daudelin DH, și colab.: Îmbunătățirea utilizării ECG prespital cu 12 derivații pentru identificarea și tratamentul precoce al sindromului coronarian acut și al infarctului miocardic cu supradenivelarea ST, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:316-323, 2010.

Diercks DB, și colab.: Utilizarea și impactul electrocardiogramelor pre-spital pentru pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: date din NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry, J Am Coll Cardiol 53:161-161-161-161.

Pitta SR, et al.: Utilizarea electrocardiogramelor prespitalicești pentru a îmbunătăți timpul de la ușă la balon pentru pacienții transferați cu infarct miocardic cu supradenivelare ST: un caz de performanță extremă, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:93-97, 2010.

Bradley EH, și colab.: Eforturile naționale pentru îmbunătățirea timpului de la ușă la balon: rezultate de la Alliance Door-to-Ball, J Am Coll Cardiol 54:2423-2429, 2009.

Pedersen SH, și colab.: Triajul pe teren reduce întârzierea tratamentului și îmbunătățește rezultatul clinic pe termen lung la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, J Am Coll Cardiol 54:2296-2302, 2009.

Le May MR, și colab.: A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarct, N Engl J Med 358:231-240, 2008.

Jollis JG, et al.: Sisteme de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: un raport de la Misiunea Asociației Americane a Inimii: Lifeline, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:423-428, 2012.

Henry TD, Gibson CM, Pinto DS: Îndreptarea către o îngrijire îmbunătățită pentru pacientul cu infarct miocardic cu denivelarea ST: un mandat pentru sistemele de îngrijire, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:441-443, 2010.

Langabeer JR, et al.: Creșterea capacității de intervenție coronariană percutanată în raport cu populația și prevalența bolii, JAHA 2:e000370, 2013.

Henry TD, et al.: Un sistem regional pentru a oferi acces în timp util la intervenția coronariană percutanată pentru infarctul miocardic cu supradenivelare ST, Circulation 116:721-728, 2007.

Jollis JG, și colab.: Expansiunea unui sistem regional de infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST la o stare întreagă, Circulation 126:189-195, 2012.

Aguirre FV, și colab.: Transferul rural interspital al pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST pentru revascularizare coronariană percutanată: Programul Stat Heart, Circulation 117:1145-1152, 2008.

Concannon TW, și colab.: Eficacitatea comparativă a strategiilor de regionalizare a infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3:1-8, 2010.

Colegiul American de Cardiologie: Alianța Door-to-Balloon. http://cvquality.acc.org/Initiatives/ D2B.aspx, 2015.

Hildebrandt DA, Larson DM, Henry TD: Imperativul critic: managementul pre-spital al pacientului cu infarct miocardic cu elevație ST, Clinici de cardiologie intervențională 1:599-608, 2012.

Vavalle JP, Granger CB: Nevoia de îngrijire integrată regională pentru infarctul miocardic cu segment ST, Circulation 124:851-856, 2011.

De Luca G, Biondi-Zoccai G, Marino P: Transferul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST pentru reperfuzie mecanică: o analiză de metaregresie a trialurilor randomizate, Ann Emerg Med 52:665-676, 2008.

Pinto DS, et al.: pentru Registrul Național al Investigatorilor de Infarct Miocardic. Beneficiul transferului pacienților cu infarct miocardic cu denivelarea segmentului ST pentru intervenția coronariană percutanată în comparație cu administrarea de scăderi fibrinolitice la fața locului pe măsură ce întârzierile cresc, Circulation 124:2512-2521, 2011.

Larson DM, și colab.: Siguranța și eficacitatea unei strategii de reperfuzie farmaco-invazivă la pacienții rurali cu infarct miocardic cu supradenivelare ST cu întârzieri așteptate din cauza transferurilor la distanță lungă, Eur Heart J 33:1232-1240, 2012.

Madan M, și colab.: Relația dintre timpul până la evaluarea invazivă și rezultatele clinice ale pacienților supuși unei strategii invazive timpurii după fibrinoliză pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: o analiză la nivel de pacient a studiilor invazive de rutină timpurii randomizate, J Am Coll Cardiol Intv 8:166-175, .

Huber K, și colab.: Îmbunătățirea eficacității terapiei de reperfuzie de livrare: o experiență europeană și nord-americană cu rețele STEMI, Am Heart J 165:123-132, 2013.

Miedema MD, et al.: Cauze of delay and associated mortality in patients transfered with ST-deviation myocardial infarct, Circulation 124:1636-1644, 2011.

Rokos IC, și colab.: Integrarea electrocardiogramelor pre-spital și a rețelelor de recepție a infarctului miocardic cu elevație ST (SRC): impactul asupra timpilor de la ușă la balon în 10 regiuni independente, J Am Coll Cardiol Intv 2:339-346, 2009.

Graham KJ, et al.: A venit timpul pentru un sistem național de îngrijire cardiovasculară de urgență? Tiraj 125:2035-2044, 2012.

HenryTD: De la concept la realitate: un deceniu de progres în sistemele regionale de infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, Circulation 126:166-168, 2012.

Henry TD, Jacobs AK, Granger CB: Sisteme regionale de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: salvează vieți? Am Heart J 166:389-391, 2013.

Solla DJ, et al.: Rețele regionale integrate pentru îngrijirea infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST în țările în curs de dezvoltare: experiența Salvador, Bahia, Brazilia, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6:9-17, 2013.

Benedek IS, Gyongyosi M, Benedek T: Un registru regional prospectiv al infarctului miocardic cu supradenivelare ST în România Centrală: impactul recomandărilor Stent for Life Initiative asupra rezultatelor pacientului, Am Heart J 166:457-465, 2013.

Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M și colab.: Întârzierea sistemului și mortalitatea printre pacienții cu STEMI tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, JAMA 304:763-771, 2010.

WangTY, și colab.: Asocierea timpului de intrare în ușă cu întârzieri de reperfuzie și rezultate în rândul pacienților transferați pentru intervenție coronariană percutanată primară, JAMA 305:2540-2547, 2011.

Herrin J, și colab.: Performanța națională privind timpul de intrare în ușă în ușă printre pacienții transferați pentru intervenție coronariană percutanată primară, Arch Intern Med 171:1879-1886, 2011.

Campbell AR, et al.: Infarct miocardic cu supradenivelare de ST: ce pacienți includ programele de asigurare a calității? Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2:648-655, 2009.

Rokos IC, et al.: Misiune: Lifeline STEMI networks geospatial information systems (GIS) maps, Crit Path Cardiol 12:43-44, 2013.

Kaul P, și colab.: Asocierea infarctului miocardic cu supradenivelarea ST cu tratament și rezultate clinice, JAMA 312:1999-2007, 2014.

Garberich RF, et al.: Infarct miocardic cu supradenivelare ST diagnosticat după internarea în spital, Circulation 129:1225-1232, 2014.

Garvey JL, et al.: Rate de anulare a cateterismului cardiac pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST după activarea de către serviciile medicale de urgență sau medicii de urgență: rezultate din Registrul de activare a laboratorului de cateterism din Carolina de Nord, circulație 125:308-313, 2012.

Rokos IC, și colab.: Activarea adecvată a laboratorului de cateterizare cardiacă: optimizarea interpretării electrocardiogramei și luarea deciziilor clinice pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare a ST, Am Heart J 160:995-1003, 2010. 1003.e1-8.

Larsen DM, și colab.: Activarea de laborator a cateterismului cardiac fals pozitiv în rândul pacienților cu suspiciune de infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, JAMA 298:2754-2760, 2007.

McCabe JM, și colab.: Prevalența și factorii asociați cu diagnosticele fals pozitive de infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST la centrele capabile de intervenție coronariană percutanată primară: un raport din registrul Activate-SF, Arch Intern Med 172:864-871, 2012.

Practică clinică/Controverse

Abordarea clinică a suspiciunii de infarct miocardic acut

David A. Morrow

INTRODUCERE

Simptomele toracice suspecte pentru infarctul miocardic acut (IM) sunt printre cele mai frecvente motive pentru evaluarea de urgență, reprezentând șase până la șapte milioane de vizite la departamentul de urgență (ED) în fiecare an în Statele Unite. Evaluarea inițială a disconfortului toracic netraumatic este o provocare din cauza gamei largi de cauze posibile (Figura 6-1). Scopul principal al evaluării ED este de a identifica rapid minoritatea de pacienți ale căror simptome sunt manifestarea unei afecțiuni care pune viața în pericol, care nu ar trebui ratată și de a iniția terapia adecvată. Mai mult de 60% dintre pacienții care prezintă simptome toracice suspecte de infarct miocardic sunt internați pentru teste suplimentare, iar restul sunt supuși investigațiilor suplimentare în UR. Cu toate acestea, în cele mai multe serii de populații neselectate, doar 5% până la 15% sunt determinate în cele din urmă să aibă un sindrom coronarian acut (SCA) și mai puțin de 10% au alte afecțiuni cardiopulmonare care pun viața în pericol. Prin urmare, este importantă o evaluare eficientă, dar eficientă a acestei populații de pacienți, care să evite utilizarea excesivă a testării și să minimizeze tratamentul empiric.

Căile de triaj și management al pacienților cu supradenivelare a segmentului ST pe electrocardiograma de prezentare (ECG) sunt descrise în Capitolul 5. În schimb, strategiile de evaluare a pacienților cu risc scăzut și probabilitate scăzută de IM sunt discutate în Capitolul 12. Capitolul de față oferă un cadru general pentru abordarea clinică a evaluării pacienților cu probabilitate medie sau mare de IM. Factorii de risc pentru IM sunt discutați în Capitolul 2. Utilizarea optimă a troponinei cardiace (cTn) este detaliată în Capitolul 7, iar alți biomarkeri sunt luați în considerare în Capitolul 8. Diagnosticarea imagistică în SU este descrisă în Capitolul 9. Capitolul 11 oferă o discuție aprofundată a instrumentelor pentru stratificarea riscului pacientului cu IM stabilit.

OBIECTIVELE EVALUĂRII INIȚIALE A SUSPECTELOR DE INFARCTUL MIOCARDICII

Obiectivele fundamentale ale evaluării inițiale a pacientului cu simptome toracice suspecte de ischemie miocardică sunt (1) evaluarea probabilității ca simptomele să fie cauzate de ischemia miocardică subiacentă (diagnostic) și (2) determinarea probabilității apariției complicațiilor cardiovasculare majore dacă cauza prezentării pacientului este ischemia miocardică (aprecierea riscului, istoricul clinic concomitent). examenul fizic, ECG și biomarkerii cardiaci inițiali și sunt împletite deoarece fiecare dintre aceste elemente oferă informații care influențează atât probabilitățile de diagnostic, cât și de prognostic (vezi secțiunea Abordarea clinică a pacientului). Împreună, aceste două evaluări probabilistice ghidează testele diagnostice ulterioare, inclusiv utilizarea angiografiei coronariene invazive, triajul și inițierea terapiilor medicale empirice în timp ce diagnosticul este stabilit (Figura 6-2).

CAUZE ALE DISCOMFORTULUI PENTRU PIPT

Caracteristicile simptomelor cauzate de ischemia miocardică sunt discutate în această secțiune. Cauzele alternative majore ale disconfortului toracic sunt rezumate în Tabelul 6-1 și descrise pe scurt în această secțiune. În general, evaluarea diagnostică inițială a pacienților cu disconfort toracic acut se concentrează în jurul a trei categorii: (1) ischemie miocardică; (2) alte cauze cardiopulmonare (boală pericardică, urgențe aortice și afecțiuni pulmonare); și (3) durere toracică noncardiopulmonară. Condițiile cu risc ridicat, altele decât IM acut, care trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial includ sindromul aortic acut, embolia pulmonară, pneumotoraxul tensional și pericardita cu tamponada.

Ischemia miocardică

Debutul ischemiei miocardice este precipitat de un dezechilibru între necesarul de oxigen miocardic și aportul miocardic de oxigen, ceea ce are ca rezultat o livrare insuficientă de oxigen pentru a satisface cerințele metabolice ale inimii. Disconfortul toracic cauzat de ischemia miocardică este denumită angină pectorală, adesea denumită pur și simplu angină. Cauzele și clasificarea ischemiei miocardice în angină stabilă, angină instabilă, IM cu supradenivelarea ST (NSTEMI) și IM cu supradenivelarea ST (STEMI) sunt abordate în Capitolul 1. Patobiologia cardiopatiei ischemice instabile este discutată în Capitolul 3 și Capitolul 4.

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

FIGURA 6-1 Distribuția diagnosticelor finale de externare la pacienții cu durere toracică acută netraumatică. (Date de la Fruergaard P, et al: Diagnosticele pacienților internați cu durere toracică acută, dar fără infarct miocardic. Eur Heart J 17:1028,1996.)

Istorie/Examen

ECG cTn

Dureri tipice în piept

Edem pulmonar

MI anterior

2 mm ST T Pozitiv

2 mm TWI

Dureri tipice în piept

Vârsta > 75 de ani

PAD la examen

1 mm ST T Negativ

Posibil ischemic sx

Fără caracteristici cu risc ridicat

<0,5 mm ST T Negativ

Piept atipic sx Fără insuficiență cardiacă

Nu se cunoaște CAD

Normal Negativ

Terapia inițială

Aspirină

Al 2-lea agent antiplachetar Anticoagulant parenteral Evaluare invazivă

Aspirină

Al 2-lea agent antiplachetar Anticoagulant parenteral

Aspirină

Anticoagulant parenteral

Aspirină

FIGURA 6-2 Evaluarea integrată a pacientului cu posibil infarct miocardic (IM). Istoricul simptomelor (sx), examinarea, electrocardiograma (ECG) și biomarkerii sunt utilizați pentru a evalua atât probabilitatea ca simptomele prezente să fie o manifestare a ischemiei miocardice, cât și riscul de deces sau evenimente ischemice recurente. Sunt oferite exemple de caracteristici cu risc ridicat, intermediar și scăzut (a se vedea textul pentru detalii suplimentare). Aceste două probabilități conduc la luarea deciziilor cu privire la terapie. Săgețile groase și solide ilustrează deciziile privind terapia la pacienții la care probabilitatea de ischemie și riscul sunt concordante. Linia albastră punctată ilustrează posibila abordare terapeutică la pacienții cu o probabilitate clinică mai mică de IM (vezi originea inferioară a liniei punctate) care totuși se încadrează într-un grup cu risc ridicat (vezi originea superioară a liniei punctate} pe baza altor caracteristici clinice. În mod similar, un pacient cu o istorie clinică bună pentru ischemie, dar altfel ar putea fi tratat cu risc scăzut, de asemenea, în caracteristicile coronariene coronariene. boala PAD, boala arterelor periferice, inversarea undei T;

TABELUL 6-1 Caracteristici clinice tipice ale cauzelor majore ale disconfortului toracic acut

De mâine DA: Disconfort toracic. În Kasper DL, et al, eds: Harrison's Principies of Internal Medicine, ed 19, New York, McGraw Hill, 2015.

Abordarea clinică a suspiciunii de infarct miocardic acut

Caracteristicile ischemiei miocardice

Ischemia miocardică poate fi identificată de obicei din istoricul pacientului și din ECG. Simptomele ischemice posibile includ diferite combinații de disconfort toracic, extremități superioare, mandibulare sau epigastrice sau un echivalent ischemic, cum ar fi dispneea sau oboseala (vezi secțiunea Abordare clinică: istoric). Când ischemia miocardică este

suficient de severă și de durată prelungită (de exemplu, de la 20 la 30 de minute), are loc leziuni celulare ireversibile, care duc la IM. Adesea, disconfortul este difuz – nu localizat, nici pozițional, nici afectat de mișcarea regiunii – și poate fi însoțit de diaforeză, greață sau

sincopă. Datorită prevalenței lor printre alte afecțiuni comune, aceste simptome pot fi atribuite incorect

Site-uri mai puțin frecvente de durere
cu ischemie miocardică

FIGURA 6-3 Modele de durere cu ischemie miocardică. Distribuția obișnuită este trimiterea către întreaga regiune sau o parte a sternului, partea stângă a toracelui și gâtul și partea ulnară a antebrațului și mâinii stângi. Cu dureri ischemice severe, pieptul drept și brațul drept sunt adesea implicate; totuși, implicarea izolată a acestor zone este rară. Alte locuri implicate uneori, fie singure, fie împreună cu alte locuri, sunt maxilarul, epigastrul și spatele. (Din Braunwald E: The History. În Braunwald E, et al, eds: Heart disease, ed 6, Philadelphia, Saunders, 2001, p. 33.)

tulburări gastrointestinale, neurologice, pulmonare sau musculo-scheletice (vezi Tabelul 6-1). În plus, IM poate apărea cu simptome atipice sau poate fi asimptomatic. Astfel de prezentări atipice sunt mai frecvente la femei, adulții în vârstă, pacienții cu diabet zaharat sau pacienții postoperatori și în stare critică.

Caracteristicile clinice ale anginei pectorale sunt foarte asemănătoare, indiferent dacă disconfortul ischemic este o manifestare a bolii cardiace ischemice stabile, a anginei instabile sau a IM, cu excepții fiind diferențele în modelul și durata simptomelor asociate cu aceste sindroame. Heberden a descris inițial angina ca un sentiment de „sugrumare și anxietate". Disconfortul toracic caracteristic ischemiei miocardice este de obicei descris ca durere, grea, strângere, strivire sau constrângere. Cu toate acestea, la o minoritate substanțială de pacienți, calitatea disconfortului este foarte vagă și poate fi descrisă ca o strângere ușoară sau doar o senzație inconfortabilă care uneori este experimentată ca amorțeală sau senzație de arsură. Sediul disconfortului este de obicei retrosternal, dar radiațiile sunt frecvente și apar de obicei pe suprafața cubitală a brațului stâng; brațul drept, ambele brațe, gâtul, maxilarul sau umerii pot fi, de asemenea, implicați (Figura 6-3). Acestea și alte caracteristici ale disconfortului toracic ischemic relevante pentru discriminarea față de alte cauze ale durerii toracice sunt discutate mai târziu în acest capitol (vezi secțiunea despre Abordarea pacientului).

Angina stabilă începe de obicei treptat și atinge intensitatea maximă într-o perioadă de câteva minute înainte de a se disipa în câteva minute cu repaus sau cu nitroglicerină. Disconfortul apare de obicei previzibil la un nivel caracteristic de efort sau stres psihologic. Prin definiție,

TABELUL 6-2 Trei prezentări principale ale bolii cardiace ischemice instabile

CCS, Canadian Cardiovascular Society.

De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 50:e1-e157, 2007.

angina instabilă se manifestă prin simptome autolimitate care pot fi de efort, dar care apar cu o frecvență crescută cu intensitate progresiv mai scăzută a activității fizice sau în repaus (Tabelul 6-2).4 Disconfortul toracic asociat cu IM este de obicei mai sever, este prelungit (de obicei > 30 de minute) și nu este ameliorat prin repaus.

Declanșatorii ischemiei miocardice

Ischemia miocardică poate fi declanșată de aterotromboza coronariană acută (vezi capitolul 3), creșterea cererii miocardice de oxigen, cum ar fi în timpul stresului psihologic intens sau febră, sau de scăderea eliberării de oxigen din cauza anemiei, hipoxiei sau hipotensiunii

(vezi capitolul 1). Alți factori care contribuie la boala cardiacă ischemică stabilă și instabilă, cum ar fi disfuncția endotelială, boala microvasculară și vasospasmul, pot exista, de asemenea, singuri sau în combinație cu ateroscleroza coronariană și pot fi cauza dominantă a ischemiei miocardice la unii pacienți. Procesele neaterosclerotice, inclusiv anomalii congenitale ale vaselor coronariene, puntea miocardică, arterita coronariană și boala coronariană indusă de radiații, pot duce, de asemenea, la obstrucție coronariană.5 În plus, condițiile asociate cu cererea miocardică extremă de oxigen și afectarea fluxului sanguin endocardic, cum ar fi la pacienții cu boală aortică, valvulopatie diidiopatică sau hipertrofică. cardiomiopatie, poate precipita ischemia miocardică la pacienții cu sau fără ateroscleroză obstructivă subiacentă. În cursul istoricului și al examinării fizice, clinicienii ar trebui să ia în considerare fiecare dintre acești potențiali contributori la apariția ischemiei miocardice.

Cauze nonischemice ale disconfortului toracic

Cauze cardiopulmonare

Boli pericardice și miocardice

Inflamația pericardului poate provoca disconfort toracic acut. Se crede că durerea de pericardită provine în principal din inflamația pleurală asociată și, prin urmare, este mai frecventă în cauzele infecțioase, comparativ cu cauzele neinfecțioase ale pericarditei, deoarece cele dintâi implică mai des pleura. Durerea pericarditei este de obicei un disconfort pleuritic care este exacerbat de respirație, tuse, sau schimbarea poziției gâtului.

Bolile miocardice inflamatorii acute și alte boli neischemice pot produce, de asemenea, simptome toracice (vezi Tabelul 6-1). Cardiomiopatia Takotsubo legată de stres poate provoca apariția bruscă a durerii în piept și dificultăți de respirație și poate imita IM acut din cauza anomaliilor ECG asociate, inclusiv supradenivelarea segmentului ST și biomarkerii crescuti ai leziunii miocardice.

Sindroame aortice acute

Sindroamele aortice acute, inclusiv ulcerul penetrant aortic, hematomul intramural și disecția sinceră, sunt cauze mai puțin frecvente, dar importante ale durerii toracice (vezi Tabelul 6-1). Sindroamele aortice acute se prezintă de obicei cu durere toracică care este adesea severă, cu debut brusc, uneori descrisă ca ruptură de calitate și poate apărea pe linia mediană a toracelui anterior. Disecțiile care încep în aorta ascendentă și se extind până la aorta descendentă tind să provoace dureri în partea din față a toracelui care se extinde spre spate, între omoplați. Anevrismele de aortă fără disecție sunt cel mai adesea asimptomatice, dar acestea pot provoca dureri toracice prin comprimarea structurilor adiacente. Această durere tinde să fie constantă, profundă și uneori severă. Aortita, în absența disecției, este o cauză rară a disconfortului toracic.

Embolie pulmonară

Afecțiunile vasculare pulmonare și pulmonare care provoacă disconfort toracic fac de obicei acest lucru în combinație cu dispneea. Simptomele sunt de obicei de natură pleuritică și pot fi laterale, în cazul embolilor pulmonare mai mici, sau pot fi severe și substernale, în cazul emboliei pulmonare masive. Embolia pulmonară masivă sau submasivă poate provoca, de asemenea, sincopă, hipotensiune arterială și semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

Alte cauze pulmonare

Pneumotoraxul spontan primar este o cauză rară a disconfortului toracic. Simptomele apar de obicei brusc și dispneea poate fi ușoară. Majoritatea bolilor pulmonare, inclusiv pneumonia și afecțiunile maligne, care pot implica pleura pot provoca pleurezie, o durere asemănătoare cuțitului care este agravată de inspirație sau tuse. Hipertensiunea pulmonară cronică poate provoca dureri în piept care pot fi foarte asemănătoare cu angina în caracteristicile sale. Bolile reactive ale căilor respiratorii pot provoca, de asemenea, apăsare în piept, cu dificultăți de respirație asociate.

Cauze noncardiopulmonare

Afecțiuni gastrointestinale

Tulburările gastrointestinale sunt cea mai frecventă cauză a disconfortului toracic netraumatic (vezi Figura 6-1 și Tabelul 6-1). În unele cazuri, simptomele pot fi destul de dificil de distins din ischemia miocardică. Tulburările esofagiene, în special, pot provoca un disconfort intens de strângere, care este similar cu angina pectorală în caracter și locație. Ca și angina, disconfortul esofagian poate fi ameliorat de nitroglicerină sau blocante ale canalelor de calciu. Refluxul gastroesofagian și tulburările de motilitate esofagiană sunt tulburări frecvente care trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al durerii toracice. De asemenea, tulburările hepatobiliare pot mima durerea ischemică miocardică (vezi Tabelul 6-1).

Musculo-scheletice

Disconfortul toracic poate fi produs de orice tulburare musculo-scheletică care implică peretele toracic sau nervii peretelui toracic, gâtului sau membrelor superioare. Costocondrita, radiculita cervicală, tendinita umărului sau bursita pot imita angina. Durerea în distribuția dermatomală ar trebui să determine luarea în considerare a herpesului zoster.

Tulburare de panică

Aproximativ 10% dintre pacienții care se prezintă la ED cu disconfort toracic acut au o tulburare de panică sau o afecțiune asociată. Simptomele pot include senzație de strângere sau durere care este asociată cu un sentiment de anxietate și dificultăți de respirație.

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI

Istorie

Evaluarea pacientului cu simptome toracice suspecte de IM se bazează în mare măsură pe istoricul clinic și pe examenul fizic pentru a direcționa evaluarea diagnostică. Calitatea, localizarea, radiația, debutul, modelul și durata durerii, precum și orice factor provocator sau atenuant oferă informații care modelează atât probabilitatea ca simptomele să fie ischemice, cât și informații despre prognostic (vezi Figura 6-1).

Calitatea durerii

Calitatea disconfortului toracic nu este suficient de precisă pentru a stabili un diagnostic. Cu toate acestea, caracteristicile durerii sunt esențiale în formularea unei impresii clinice inițiale a probabilității de IM (Figura 6-4). Deși presiunea sau strângerea este o prezentare tipică a durerii ischemice miocardice, unii pacienți cu simptome ischemice toracice neagă orice „durere”, ci se plâng mai degrabă de dificultăți de respirație sau de o vagă.

Radiații la brațul drept sau la umăr Radiații la ambele brațe sau umeri Asociate cu efort Radiații către brațul stâng Asociate cu diaforeză Asociată cu greață sau vărsături Mai gravă decât angina pectorală anterioară sau similar cu MI anterior Descris ca presiune

Localizare inframamară Reproducbilă la palpare Descrisă ca ascuțită Descrisă ca pozițional Descrisă ca pleuritică

Raportul de probabilitate al IM acut

FIGURA 6-4 Asocierea caracteristicilor durerii toracice cu probabilitatea de infarct miocardic acut (IM). (Date de la Swap CJ, Nagurney JT: Valoarea și limitările istoricului durerii toracice în evaluarea pacienților cu suspectare de sindroame coronariene acute, JAMA 294:2623-2639, 2005.)

sentiment de anxietate Asemănarea simptomelor cu manifestările ischemice anterioare poate fi utilă, dar o severitate mai mare a durerii nu îmbunătățește acuratețea diagnosticului. Este neobișnuit ca angina să fie ascuțită, ca în cazul unui cuțit, înjunghiat sau pleuritic; totuși, pacienții folosesc uneori cuvântul „ascuțit” pentru a exprima severitatea disconfortului. Disconfortul pleuritic sugerează o afecțiune care implică pleura, inclusiv pericardita, embolia pulmonară sau bolile parenchimului pulmonar (vezi și secțiunea Cauzele disconfortului toracic) și este calitatea cu cea mai puternică valoare predictivă negativă pentru ischemie (Figura 6-4). Durerea „lacrimatoare” sau „ruptură” ar trebui să determine luarea în considerare a disecției aortice acute. Cu toate acestea, urgențele aortice acute sunt, de asemenea, frecvente cu durere severă, asemănătoare cuțitului. O calitate a arderii crește posibilitatea unei cauze gastrointestinale, dar poate apărea și cu IM.

Locația disconfortului

Disconfortul ischemic miocardic este de obicei substernal, cu radiații la gât, maxilar, umăr sau brațe (Figura 6-3). Cu toate acestea, unii pacienți prezintă durere numai în locurile de durere radiată. Durerea care este foarte localizată, cum ar fi capacitatea de a fi delimitată de vârful unui deget, este extrem de neobișnuită pentru ischemia miocardică. Durerea care apare numai deasupra mandibulei sau sub epigastru este rareori angină. Distribuția tipică a simptomelor de disconfort în funcție de cauză este ilustrată în Figura 6-5. Durerea severă care iradiază spre spate, în special între omoplați, ar trebui să determine luarea în considerare a unui sindrom aortic acut. Radiația către creasta trapezului este un loc caracteristic al iradierii durerii pericardice și este mai puțin frecventă în cazul ischemiei miocardice.

Model

Simptomele cauzate de ischemia miocardică se dezvoltă de obicei în câteva minute și sunt exacerbate de activitate și ameliorate prin odihnă. Durerea care atinge un vârf în intensitate la debut este mai caracteristică disecției aortice, emboliei pulmonare sau pneumotoraxului spontan. Durerea care durează doar câteva secunde este rareori cauzată de ischemia miocardică. În absența unor consecințe clinice în curs de dezvoltare (de exemplu, creșterea biomarkerilor cardiaci, insuficiență cardiacă sau hipotensiune arterială), disconfortul care este constant și de intensitate constantă de-a lungul mai multor ore până la zile nu este probabil să fie cauza ischemiei miocardice. Debutul IM are un model circadian, cu incidența maximă variind între miezul nopții și 6 dimineața. Majoritatea pacienților cu IM au antecedente de simptome toracice de efort și mai mult de 80% au antecedente de boală coronariană. Cu toate acestea, IM poate fi prima prezentare simptomatică a aterosclerozei coronariene pentru unii pacienți.

Factori provocatori și atenuanți

Pacienții cu durere cauzată de ischemie miocardică raportează adesea un istoric de exacerbare prin efort și ameliorare sau ameliorare cu repaus. Schimbările de poziție ale durerii sunt rare în cazul anginei. Modificările disconfortului cu mișcarea extremităților superioare și a gâtului sugerează o cauză musculo-scheletică. Durerea pericarditei este adesea crescută atunci când pacientul este în decubit dorsal și ușurată când pacientul stă în poziție verticală și se apleacă înainte. Refluxul gastroesofagian poate fi exacerbat de alcool, unele alimente sau de o poziție înclinată. Deși a fost descrisă angina postprandială, agravarea simptomelor provocate de alimentație sugerează de obicei o cauză gastrointestinală (vezi Tabelul 6-1). Durerea asociată cu ulcerul peptic apare de obicei la 1 până la 2 ore după masă și este, de obicei, ameliorată prompt prin terapii de reducere a acidului.

Ameliorarea disconfortului toracic în câteva minute după administrarea de nitroglicerină este sugestivă, dar nu este suficient de sensibilă sau specifică pentru a stabili un diagnostic definitiv de ischemie miocardică. Ușurare completă după o întârziere mai lungă (de exemplu, > 10 minute) după ce nitroglicerina este îndepărtată de ischemia miocardică. Disconfortul esofagian poate fi atenuat și de nitroglicerină.

Simptome asociate

Diaforeza, dispneea, greața, oboseala, leșinul și eructațiile pot însoți toate durerile toracice cauzate de miocardie.

ischemie sau poate exista singur ca echivalent ischemic, în special la femei și adulții în vârstă. Dispneea nu este specifică ischemiei miocardice, dar prezența dispneei ca simptom este importantă deoarece indică o cauză cardiopulmonară, iar atunci când însoțește ischemia miocardică, este un indicator al unui risc mai mare de complicații fatale (vezi capitolul 11). Debutul brusc al detresei respiratorii semnificative ar trebui să determine luarea în considerare a emboliei pulmonare și a pneumotoraxului spontan. Prezentarea cu sincopă sau presincopă ar trebui să ridice în considerare embolia pulmonară semnificativă din punct de vedere hemodinamic sau disecția aortică, precum și aritmiile ischemice. Deși greața și vărsăturile sugerează o tulburare gastrointestinală, aceste simptome pot apărea cu un IM (mai frecvent MI inferior) și sunt probabil legate de reflexele vagale sau de stimularea receptorilor ventriculari ca parte a reflexului Bezold-Jarisch.

Istoricul medical și revizuirea sistemelor

Pacientul trebuie evaluat pentru factorii de risc pentru ateroscleroza coronariană și afecțiunile care pot predispune pacientul la alte procese specifice care pot provoca disconfort toracic. De exemplu, un istoric de boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, boala Marfan) ar trebui să sporească suspiciunea clinicianului pentru un sindrom aortic acut sau pneumotorax spontan. Revizuirea istoricului medical ar trebui să includă, de asemenea, sondaje pentru afecțiunile care ar putea contribui la nepotrivirea ofertei-cererii miocardice. Factorii de stres emoțional pot fi, de asemenea, un declanșator pentru IM.

Examenul fizic

Examenul fizic al pacienților cu disconfort toracic poate oferi dovezi indirecte pentru ischemia miocardică prin identificarea factorilor care contribuie la cererea-oferta, cum ar fi hipertensiunea arterială necontrolată, sau consecințele ischemiei, cum ar fi insuficiența cardiacă. În plus, examinarea poate ajuta la identificarea unor cauze alternative specifice (de exemplu, pneumotorax sau pneumonie) și poate oferi o evaluare generală a stabilității clinice a pacientului. Cu toate acestea, deoarece examinarea fizică poate fi normală la pacienții cu boală cardiacă ischemică instabilă, un examen fizic neremarcabil nu exclude în mod sigur IM ca cauză a disconfortului toracic.

General

Pacienții cu infarct miocardic acut par adesea anxioși, inconfortați sau diaforetici. La pacienții cu complicații precoce ale IM, cianoza sau paloare pot fi, de asemenea, evidente. Pacienții care își masează sau își strâng pieptul își pot descrie durerea cu un pumn strâns ținut de stern (semnul Levine, numit după Dr. Samuel A. Levine). Tahicardia și hipotensiunea arterială în cadrul unui IM sunt indicative ale consecințelor hemodinamice importante ale IM și ar trebui să determine luarea în considerare a șocului cardiogen

emergent (vezi capitolul 25) din cauza tulburării funcției ventriculare stângi sau a complicațiilor mecanice (vezi capitolul 26). Prezența febrei de grad scăzut nu ar trebui să descurajeze luarea în considerare a IM ca diagnostic, deoarece febra poate apărea în cazul infarctului acut.

Cardiopulmonar

Pulsul venos jugular este adesea normal la pacientii cu IM acut. Palparea toracelui poate evidenția un ventricul diskinetic la pacienții cu infarcte mari sau cu infarct miocardic anterior. Auscultarea cardiacă poate evidenția un al treilea sau, mai frecvent, un al patrulea zgomot al inimii, reflectând disfuncția miocardică sistolică sau diastolică. Sufluurile de insuficiență mitrală sau un suflu aspru al unui defect de sept ventricular pot indica complicații mecanice ale IM (vezi capitolul 26). Murmurele pot dezvălui tulburări cardiace subiacente care contribuie la ischemie (de exemplu, stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică).

Frecarea pericardică reflectă inflamația pericardică |lI care poate apărea în prezentările tardive de IM. Constatările pul- z edem monary la examinare la pacienții cu IM sunt un | prevestitor al unui prognostic foarte prost (vezi capitolul 11).

p Vascular

<

"Deficitele pulsului pot reflecta ateroscleroza cronică subiacentă, care crește probabilitatea de apariție a bolii arterelor coronariene. Cu toate acestea, constatările de ischemie acută a membrelor, inclusiv pierderea pulsului și paloare, în special la extremitățile superioare, ar trebui să determine luarea în considerare și evaluarea imediată pentru disecția de aortă. Prezența unei artere periferice este, de asemenea, un indicator al riscului scăzut și mai mare de boli cardiovasculare pe termen scurt și mai mare.

I1J

-> Alte elemente ale examenului

Elementele rămase ale examinării, inclusiv examenul abdominal și evaluarea musculo-scheletică, pot dezvălui dovezi pentru cauze alternative de disconfort toracic și, prin urmare, sunt componente critice ale evaluării, împreună cu examinările cardiopulmonare și vasculare. La pacienții cu costocondrită pot apărea umflături localizate, roșeață sau sensibilitate marcată a articulațiilor costocondrale și condrosternale. Durerea la palparea acestor articulații este un semn clinic util; totuși, palparea profundă poate provoca durere în absența costocondritei, iar sensibilitatea peretelui toracic nu exclude ischemia miocardică.

Electrocardiografie

ECG este esențial pentru identificarea pacienților cu ischemie în curs și este valoros pentru stratificarea riscului. Ghidurile societății profesionale recomandă ca primul ECG să fie obținut în 10 minute de la primul contact medical (vezi capitolul 5), cu scopul principal de a identifica pacienții cu diagnostic de supradenivelare a segmentului ST de STEMI. Depresiunea segmentului ST și inversiunile simetrice ale undei T cu o adâncime de cel puțin 0,2 mV sunt utile pentru detectarea ischemiei miocardice în absența STEMI și indică, de asemenea, un risc mai mare de deces sau de ischemie recurentă (vezi capitolul 11). Achiziția în serie a ECG-urilor (de exemplu, la fiecare 15 până la 30 de minute) este recomandată în evaluarea de urgență a suspectului de IM. În plus, la pacienții cu suspiciune clinică de ischemie trebuie luat în considerare un ECG cu plasarea derivației pe partea dreaptă, precum și un ECG standard cu 12 derivații nediagnostic. În ciuda valorii ECG, sensibilitatea sa pentru ischemie este de până la 20% în unele studii.5

Punctul J este utilizat pentru a determina magnitudinea abaterii segmentului ST. Pentru diagnosticul de STEMI, supradenivelarea segmentului ST trebuie să fie prezentă în cel puțin două derivații legate anatomic. Criteriile pentru diagnosticarea supradenivelării ST sunt enumerate în Tabelul 1-3. Ocazional, deplasările de segment ST cauzate de ischemia miocardică pot îndeplini criteriile într-o singură derivație, cu o creștere mai mică decât deviația ST necesară într-o derivație contiguă. Clinicianul trebuie să recunoască faptul că grade mai mici de abatere ST sau inversare a undei T nu exclud ischemia miocardică acută sau evoluția IM. Deviația segmentului ST poate fi dinamică în contextul ischemiei miocardice. Această variabilitate este motivul pentru înregistrările în serie ale ECG la pacienții cu suspiciune clinică ridicată de IM și un ECG inițial nediagnostic. Înregistrarea ECG cu 12 derivații asistată de computer și monitorizarea segmentului ST pot fi, de asemenea, utile. Un ECG trebuie repetat și pentru pacienții cu reapariție a simptomelor după un interval asimptomatic. Evoluția formelor de undă ST-T și dezvoltarea undelor Q, atunci când sunt prezente, ajută clinicianul în estimarea timpului de la debutul evenimentului, identificarea arterei legate de infarct și măsurarea cantității de miocard la risc. Fiecare dintre aceste elemente este, de asemenea, util pentru evaluarea prognosticului (vezi capitolul 11).1 Deviația mai profundă a segmentului ST sau inversarea undei T care implică mai multe derivații și teritorii vasculare este asociată cu un prognostic mai prost. ECG poate detecta, de asemenea, debutul aritmiilor sau întârzierile de conducere intraventriculară și atrioventriculară, care sunt discutate în capitolul 26 și capitolul 28.

Anomalii ale segmentului ST și ale undei T pot apărea într-o varietate de afecțiuni, altele decât MI, inclusiv embolism pulmonar, hipertrofie ventriculară, pericardită acută și cronică, miocardită, dezechilibru electrolitic și tulburări metabolice. Deviația ST poate fi prezentă și la pacienții cu afecțiuni cronice, cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă, bloc de ramură stângă, sindromul Brugada, cardiomiopatie de stres și modele precoce de repolarizare. Hiperventilația care apare la pacienții cu tulburare de panică poate duce, de asemenea, la anomalii nespecifice ale undelor ST și T. Undele Q pot apărea din cauza fibrozei miocardice și a cardiomiopatiei în absența bolii coronariene.

Biomarkeri cardiaci

Testele de laborator la pacienții cu simptome toracice suspecte de IM se concentrează pe detectarea leziunilor miocardice (vezi capitolul 1). În unele cazuri, biomarkerii care reflectă factorii care contribuie la bază (de exemplu, inflamația) sau consecințele ischemiei (de exemplu, stresul crescut pe perete și presiunile diastolice) pot fi utili (vezi capitolul 8). Utilizarea optimă a troponinei cardiace (cTn) este discutată detaliat în Capitolul 7. Pe scurt, cu majoritatea testelor de generație actuală pentru cTn, evaluarea la sosirea la spital și la 3 până la 6 ore după prezentare este suficientă pentru a detecta sau exclude IM. Creatin kinaza-MB nu se adaugă la cTn pentru evaluarea diagnostică a acestor pacienți. Pentru pacienții cu simptome recurente care sunt suspecte pentru ischemie, în majoritatea cazurilor ar trebui să se obțină măsurători în serie ulterioare (de exemplu, q6-8h de la 6 la 24 de ore). Mai mult, la pacienții pentru care probabilitatea pretest de ischemie miocardică acută este deosebit de mare, o evaluare suplimentară este justificată chiar dacă biomarkerii cardiaci inițiali sunt normali. Nu este necesar sau recomandabil să se măsoare cTn la pacienții fără suspiciune de SCA, cu excepția cazului în care este utilizat în scopul specific al stratificării riscului, cum ar fi în embolia pulmonară sau insuficiența cardiacă.

Protocoalele de excludere rapidă care utilizează testarea cTn timp de 1 sau 2 ore sunt o aplicație emergentă a testelor de înaltă sensibilitate pentru cTn și sunt descrise în Capitolul 7. Deși astfel de scheme de testare sunt probabil utile pentru externarea în siguranță a pacienților cu valoare predictivă negativă, este nevoie de mai multe investigații înainte ca aceste abordări să poată fi aprobate pentru utilizarea de rutină în clinică în Statele Unite. caracteristicile pacientului și prezentarea (Figura 6-6). Aceste instrumente integrate pentru evaluarea diagnosticului sunt descrise în Capitolul 12.

Datorită valorii predictive negative mai mari a testelor de înaltă sensibilitate pentru cTn, există un compromis pentru detectarea leziunilor miocardice la o proporție mai mare de pacienți cu afecțiuni cardiopulmonare non-SCA decât cu generațiile anterioare de teste. Din cauza acestei evoluții a sensibilității analitice, alte aspecte ale evaluării clinice sunt critice pentru ca medicul să formuleze o probabilitate ca simptomele să reprezinte SCA. În plus, evaluarea

valorile seriale ale cTn pentru dovezi ale unui model dinamic (în creștere și/sau scădere) sunt importante în discriminarea cauzelor acute ale leziunii miocardice de creșterea cronică cauzată de boala cardiacă structurală subiacentă, boala renală în stadiu terminal sau anticorpii interferenți (vezi capitolul 7).6 Constatarea unei concentrații crescute de cTn este aproape întotdeauna asociată cu un prognostic; totuși, atunci când este rezultatul unei afecțiuni cronice care cauzează leziuni miocardice, cursul în timp al acelui risc este pe termen lung și poate justifica mai degrabă terapii preventive care modifică boala decât evaluări și intervenții invazive acute.5

Radiografia toracică

Radiografia toracică este adesea neremarcabilă la pacienții cu IM acut. Când este prezent, edemul pulmonar este un indicator de prognostic slab. Radiografia toracică este utilă pentru excluderea altor cauze potențiale ale simptomelor toracice. Constatările specifice includ

procese parenchimoase pulmonare, lărgirea mediastinului la unii pacienți cu disecție aortică, cocoașă Hampton sau semn Westermark la pacienții cu embolie pulmonară sau calcificarea pericardică în pericardita cronică.

Formularea unei probabilități clinice de infarct miocardic

În cele din urmă, clinicianul trebuie să formuleze o impresie clinică a probabilității ca simptomele unui pacient să reprezinte un IM acut. La pacienții cu supradenivelare a segmentului ST care îndeplinesc criteriile de diagnostic (vezi Tabelul 1-3), probabilitatea de IM este extrem de mare, deși până la 5% dintre acești pacienți vor ajunge să aibă un IM exclus (vezi Capitolul 1). Printre pacienții fără supradenivelare a segmentului ST, stabilirea unui diagnostic inițial este mai dificilă. Clinicianul se bazează pe istoricul, examenul fizic și ECG cu interpretarea biomarkerilor cardiaci în contextul clinic respectiv. Interpretarea adecvată a cTn, care este un marker al leziunii miocardice care nu este specific ischemiei, necesită o evaluare „pretest” a probabilității ca simptomele pacientului să reprezinte ischemie miocardică. Experiența clinică și raționamentul sănătos continuă să joace un rol critic în evaluarea pacienților cu suspiciune de IM.

Datorită provocărilor inerente și mizelor clinice mari, au fost dezvoltați algoritmi clinici multipli pentru a ajuta la luarea deciziilor în timpul evaluării și triajului pacienților cu dureri toracice suspecte de ischemie miocardică (vezi Figura 6-6). Astfel de ajutoare de decizie sunt cel mai frecvent utilizate pentru a identifica pacienții cu probabilitate clinică scăzută de SCA care sunt candidați fie pentru testarea provocatoare timpurie pentru ischemie, fie pentru externarea din SU (vezi capitolul 12). Elementele comune ale acestor instrumente sunt (1) simptome tipice pentru ischemia miocardică, (2) ateroscleroza cunoscută sau factori de risc pentru ateroscleroză, inclusiv vârsta înaintată, (3) anomalii ECG ischemice și (4) cTn crescut. Reflectând lipsa lor de specificitate, performanța generală de diagnosticare a unor astfel de ajutoare de decizie este slabă (aria sub curba de funcționare receptor-0,55 până la 0,65). Cu toate acestea, performanța predictivă negativă a unor astfel de instrumente este foarte mare (>99%).7 Cu toate acestea, niciun astfel de ajutor de decizie (sau un singur factor clinic) nu este suficient de sensibil și bine validat pentru a fi utilizat ca unic instrument pentru deciziile clinice.

Clinicienii ar trebui să facă diferența între algoritmii de diagnostic discutați anterior în acest capitol și în

Capitolul 12 și scorurile de risc clinic (de exemplu, scorurile de risc TIMI și GRACE discutate în Capitolul 11) derivate pentru evaluarea prognosticului la pacienții cu un diagnostic stabilit de SCA. Aceste din urmă scoruri de risc nu au fost dezvoltate în scopul evaluării diagnosticului.

Împreună cu formularea estimărilor diagnostice și prognostice descrise anterior, clinicianul trebuie să ia, de asemenea, decizii cu privire la testarea suplimentară, neinvazivă și invazivă și terapia empirică inițială. Deoarece întârzierea tratamentului la pacienții cu SCA este asociată cu rezultate adverse, inițierea la timp a terapiei este o prioritate. Ca atare,

tratamentul, cum ar fi aspirina și un anticoagulant, este adesea inițiat la pacienții cu suspiciune de infarct miocardic, în timp ce testarea diagnostică continuă. Figura 6-1 ilustrează interacțiunea dintre evaluarea probabilității de IM și a stării de risc în ceea ce privește luarea deciziilor terapeutice. De exemplu, un pacient cu o probabilitate scăzută de infarct miocardic acut, dar cu un profil de risc ridicat, în cazul în care pacientul are boală cardiacă ischemică instabilă, poate fi tratat în mod similar cu un pacient cu o probabilitate moderată de infarct miocardic acut care prezintă un risc moderat de complicații. Pacienții cu suspiciune moderată sau mai mare de infarct miocardic acut sau care prezintă un risc ridicat și la care infarctul miocardic nu a fost exclus, justifică inițierea tratamentului (vezi Figura 6-1 și Capitolul 13).

DECIZII PRIVIND TESTELE SUPLIMENTARE

Evaluare coronariană invazivă

Pacienții cu supradenivelare a segmentului ST și o prezentare clinică compatibilă cu ischemie trebuie să fie supuși unui cateterism cardiac de urgență, atunci când este disponibil în timp util, într-un centru STEMI cu experiență (vezi capitolul 5 și capitolul 14). Luarea deciziilor cu privire la angiografia coronariană invazivă la pacienții fără supradenivelare diagnostică a segmentului ST este discutată în capitolul 16. În general, pacienții cu simptome refractare sau caracteristici cu risc ridicat trebuie să fie supuși angiografiei coronariene pentru tratament dacă a fost stabilit un diagnostic de IM sau pentru finalizarea evaluării diagnostice când nu a fost identificată o cauză alternativă. La pacienții cu risc mai scăzut sau la care preferințele pacientului sau adecvarea pentru angiografia coronariană nu favorizează evaluarea invazivă, evaluarea neinvazivă suplimentară poate fi utilă pentru stabilirea diagnosticului și pentru evaluarea riscului.

Testare provocatoare pentru ischemie

ECG de efort cu sau fără imagistică este utilizat în mod obișnuit pentru finalizarea stratificării riscului la pacienții care au fost supuși unei evaluări inițiale care nu a evidențiat o cauză specifică a disconfortului toracic și i-a identificat ca având o probabilitate scăzută sau, în unele cazuri, intermediară de IM (vezi și capitolul 12). Testarea timpurie a efortului este sigură la pacienții fără constatări cu risc ridicat după 8 până la 12 ore de observație și poate ajuta la perfecționarea evaluării lor prognostice. De exemplu, la pacienții cu risc scăzut care au fost supuși testelor de efort în primele 48 de ore după prezentare, cei fără dovezi pentru ischemie au avut o rată de 2% a evenimentelor cardiace pe parcursul a 6 luni, comparativ cu 15% la pacienții cu dovezi clare de ischemie sau cu un rezultat echivoc. Pacienții care nu pot face efort pot fi supuși testelor farmacologice de stres, fie prin imagistică de perfuzie nucleară, fie prin ecocardiografie (vezi capitolul 9). În special, unii experți au considerat că utilizarea de rutină a testelor de stres pentru pacienții cu risc scăzut nu este susținută de dovezi clinice directe și o sursă potențial inutilă de costuri.8

Orientările societății profesionale identifică durerea toracică continuă ca o contraindicație pentru testele de stres. La pacienții selectați cu durere persistentă și date ECG

nondiagnostice și biomarkeri, imaginile de perfuzie miocardică pot fi luate în repaus. Absența oricărei anomalii de perfuzie reduce substanțial probabilitatea bolii coronariene. În unele centre, imagistica precoce a perfuziei miocardice este efectuată ca parte a unei strategii de rutină pentru evaluarea pacienților cu probabilitate scăzută sau intermediară de SCA în paralel cu alte teste (vezi capitolul 9). În această strategie, imaginile normale de perfuzie pot identifica pacienții pentru externare accelerată și testarea de efort în ambulatoriu, dacă este indicat.

Alte studii noninvazive

Utilizarea selectivă a imagisticii cardiace neinvazive, pentru a oferi informații suplimentare de diagnostic și prognostic la pacienții cu suspiciune de infarct miocardic, este descrisă în Capitolul 9. În plus, modalitățile individuale de ecocardiografie, angiografia tomografică computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) sunt discutate în Capitolul 9, Capitolul 31 și Capitolul 33. complicații mecanice ale IM care sunt valoroase pentru rafinarea evaluării diagnostice și prognostice. De obicei, ecocardiografia este modalitatea de imagistică cardiacă cea mai răspândită și mai rapid disponibilă pentru evaluarea inițială. Angiografia tomografică computerizată a toracelui poate fi utilă pentru „tripla excludere", cu evaluarea simultană pentru obstrucția arterei coronare, embolia pulmonară și disecția aortică. CMR oferă cea mai cuprinzătoare imagistică cardiacă și caracterizare miocardică, care poate fi deosebit de utilă în evaluarea pacienților cu creșteri ale cTn care sunt considerate ca datorate altor cauze decât ischemia miocardică.

CĂI CRITICE

Din cauza provocărilor inerente identificării în mod fiabil a proporției mici de pacienți cu IM acut, fără a expune numărul mare de pacienți cu risc scăzut la teste inutile și evaluări în spital extinse, multe centre medicale au adoptat căi critice pentru a accelera evaluarea pacienților cu dureri toracice netraumatice, uneori în unități dedicate pentru dureri toracice. În același timp, oferind căi eficiente de evaluare a pacientului cu risc scăzut (vezi capitolul 12), furnizorii de servicii medicale trebuie, de asemenea, să urmeze strategii de identificare rapidă a pacienților cu IM acut și să inițieze terapii bazate pe dovezi (vezi capitolul 5 și capitolul 13).

REZUMAT

Abordarea clinică a pacienților cu suspiciune de IM se bazează pe formularea unei evaluări a probabilității de ischemie miocardică bazată pe istoricul pacientului, examinarea și ECG. Simptomele ischemice includ diverse combinații de disconfort toracic, extremități superioare sau mandibulare și pot fi însoțite sau manifestate doar ca simptome atipice, cum ar fi dispneea, starea de rău abdominală, diaforeza, greața, presincopa sau oboseala. Disconfortul asociat cu IM acut durează de obicei mai mult de 20 de minute. Ischemic

simptomele pot fi ușor confundate pentru cei din tulburări neurologice, pulmonare sau musculo-scheletice. Evaluarea concomitentă a probabilității de ischemie și a riscului de complicații cardiovasculare precoce în cazul în care simptomele se datorează IM reprezintă fundamentul unei decizii prudente.

Referințe

Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă, Circulation 121:2681-2691, 2010.

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, și colab.: 2014 AHA/ACC ghid pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără st-elevation: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 64:e139-2228, .

H

Utilizarea optimă a troponinei cardiace la pacienții cu disconfort toracic

Allan S. Jaffe

INTRODUCERE

Troponina cardiacă (cTn) este biomarkerul de elecție pentru evaluarea pacienților cu simptome care sugerează ischemie miocardică acută. Creșterile cTn sunt necesare pentru diagnosticarea infarctului miocardic acut (IM).1 Unii chiar au considerat că, odată cu apariția testelor de înaltă sensibilitate, diagnosticul bolii coronariene instabile acute va necesita în cele din urmă un model în creștere al valorilor cTn, presupunând că sincronizarea permite o astfel de evaluare. pacienţi cu posibilă boală cardiacă ischemică instabilă. Selectarea pacienților adecvați la care să se măsoare cTn și interpretarea rezultatelor cTn în contextul altor caracteristici ale prezentării clinice sunt discutate în Capitolul 6. Utilizarea cTn împreună cu alți biomarkeri cardiovasculari este abordată în Capitolul 8.

CONSIDERAȚII DE BAZĂ DESPRE TROPONINA CARDIACĂ PENTRU CLINICIENI

Toate testele cTn sunt diferite, iar valorile unui test nu pot fi extrapolate la altul. Chiar și testele care par să identifice un număr similar de pacienți într-o anumită situație clinică sunt calibrate diferit; folosesc adesea anticorpi diferiți și astfel valorile nu vor fi aceleași între teste3 (Tabelele 7-1 și 7-2). Au existat încercări de standardizare a testelor, dar este puțin probabil ca acestea să aibă succes în termen scurt.4 Astfel, clinicienii trebuie să învețe să utilizeze testele care sunt utilizate la nivel local. Medicii ar trebui să cunoască o varietate de caracteristici, așa cum este descris în cele ce urmează. Testele diferite au probleme diferite în ceea ce privește specificitatea, interferențele și sensibilitatea.

Specificitate și interferențe

Poate exista un număr mic de pacienți la care cTnT are o oarecare interferență cu mușchiul scheletic, deoarece proteinele care apar ca răspuns la mușchiul scheletic și leziuni pot fi re-exprimate și, prin urmare, pot provoca fals pozitive.5 Frecvența acestui fenomen este neclară și au fost raportate doar o mână de cazuri. Cu toate acestea, o evaluare sistematică și solidă din punct de vedere științific a acestei probleme nu a fost realizată. Testele cTnI nu au această problemă, dar aceste teste sunt mai predispuse la interferențe de la anticorpii heterofili (vezi mai jos) și, de asemenea, de la anticorpi care pot bloca legarea și pot duce la valori reduse. Pentru unele teste, se estimează că acest fenomen apare în 0,5% din totalul pozitivelor.6 Toate testele pot fi afectate de interferența fibrinei, care, în rare ocazii, poate determina valori ridicate care nu sunt repetabile și nu se potrivesc cu tabloul clinic.

Proteine interferente

Cea mai comună sursă analitică de creșteri false de cTn, care sunt mai frecvente cu testele cTnI, sunt legate de anticorpii cu reacție încrucișată, anticorpii heterofili, care sunt anticorpi la proteina din care este dezvoltat testul. Aceste fenomene determină în mod normal valori mari care nu se modifică în timp. Ele pot fi ușor demascate în laborator, unde se pot adăuga anticorpi blocanți suplimentari și/sau cu studii de diluare. Când există o astfel de interferență, proba nu se va dilua deloc până când substanța interferantă dispare complet, iar atunci valoarea va deveni nedetectabilă.7 Există, de asemenea, cazuri rare de macrotroponemia, care sunt complexe troponină-imunoglobulină care pot provoca rezultate analitice fals pozitive. (hsTnl).9

Impactul prelevării de sânge

Odată cu sensibilitatea crescută a testelor moderne cTn, controlul calității eșantionării este important. De exemplu, hemoliza va scădea nivelurile de cTnT și poate crește nivelurile de cTnI cu unele teste.7 Astfel, se recomandă evitarea prelevărilor de sânge din cateterele rezidente (cea mai frecventă cauză a hemolizei) pe cât posibil. Nu este nerezonabil să ceri laboratoarelor bune să asigure calitatea valorilor care par specifice unui anumit cadru sau circumstanță clinică sau care încalcă ceea ce se știe despre cinetica cTn.

Sensibilitate

Este esențial să înțelegem diferitele niveluri de sensibilitate ale testelor cTn. Cea mai bună abordare disponibilă pentru clasificarea sensibilității testelor cTn se bazează pe numărul de indivizi normali detectați cu un anumit test.10 În acest cadru, testele care detectează valori la mai mult de 50% dintre indivizii aparent normali sunt denumite teste de înaltă sensibilitate (Figura 7-1). Acest cadru de clasificare indică, de asemenea, că testele cu mai puțină imprecizie, care au un nivel de 10% coeficient de variație (CV) <99-a percentila ar trebui să fie preferate; acestea sunt numite „acceptabile clinic". Testele cu un CV între 10% și 20% sunt numite utilizabile, iar testele cu un CV la percentila 99 de peste 20% nu sunt acceptabile.3 S-a demonstrat că testele care oferă un CV mai mic de 20% la valorile de interes nu cresc frecvența rezultatelor fals pozitive.

Deși acest cadru de clasificare este cel mai des folosit, nu este perfect. Există o discordanță aparentă între proporția de indivizi normali cu niveluri detectabile de cTn și cei cu boală care au concentrații detectabile. În studiile comparative, testul hsTnT care detectează cTn într-o proporție relativ scăzută de indivizi normali în comparație cu alte teste hsTn (vezi Figura 7-1). Cu toate acestea, testul hsTnT pare să detecteze mai multe creșteri la pacienții cu boală cardiacă decât un test cTnI care oferă valori detectabile la un număr mult mai mare de indivizi normali.11 Această observație sugerează că sensibilitatea clinică și proporția de indivizi normali detectați cu testul cTn nu sunt aceleași. Motivele alternative pentru această aparentă discordanță includ posibilitatea unor valori fals pozitive ale cTnT (de exemplu, din cauza leziunilor musculare scheletice sau a valorilor fals negative ale cTnI, care sunt cauzate de cele menționate anterior).

anticorpi anti-cTnI). În ciuda acestor avertismente, în general, proporția de indivizi normali cu cTn detectabil poate fi utilizată pentru a decide sensibilitatea relativă a unui anumit test (vezi Figura 7-1). Din această perspectivă, testul hsTnT pare mai asemănător cu testele standard „sensibile" acum în practica contemporană decât cu alte teste clasificate ca sensibilitate ridicată.

Limita de referință a percentilei 99

Este important să cunoașteți percentila 99 a unei populații normale de referință pentru testul local (a se vedea Tabelul 7-1). Această valoare limită superioară de referință (URL), mai degrabă decât percentila 97,5, care a fost convenția tipică pentru majoritatea testelor de laborator, a fost recomandată atunci când cTn a fost codificat pentru prima dată în Definiția Universală a MI. Această adresă URL mai mare a fost selectată pentru a minimiza frecvența creșterilor care nu au fost asociate cu patologia cardiovasculară.12 În multe sisteme spitalicești, punctele de tăiere la concentrații mai mari decât percentila 99 au fost atribuite în mod arbitrar sau se bazează pe repere depășite și raportate ca IM definit. Cu toate acestea, utilizarea unui astfel de punct de tăiere mai mare va reduce sensibilitatea clinică pentru identificarea pacienților cu IM. Din acest motiv, furnizorii de servicii clinice ar trebui să fie familiarizați cu limita de decizie percentila 99 pentru testul utilizat la nivel local. În plus, cunoscând adresa URL a percentilei 99 pentru testul dumneavoastră, clinicianul trebuie să înțeleagă și importanța identificării unui model de creștere sau

scădere a valorilor cTn (vezi secțiunea privind Definirea unui model de schimbare a valorilor troponinei cardiace).

Considerații avansate

Pentru testele care nu sunt teste de înaltă sensibilitate, percentila 99 tinde să funcționeze bine în practică ca punct de reducere a diagnosticului pentru IM. Cu toate acestea, unii experți s-au întrebat dacă adresa URL a percentilei 99 este ideală sau dacă valoarea ar trebui redusă la valoarea de 97,5% în testele de înaltă sensibilitate disponibile în prezent în Europa și care se așteaptă să vină în Statele Unite. Această problemă este una complicată și depinde în parte de modul în care este definită percentila 99.6

Detaliile metodelor de determinare a percentilei 99 în populația normală depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol, dar trebuie înțeles că cu cât un clinician evaluează mai riguros pentru boli cardiovasculare oculte prin istoric, examen fizic, măsurarea altor biomarkeri.

iii 25 I

l

35

l IIIIIIIIIIII

l

■ 28 I

l

IIIII i

1 1 1 1

0 20 40 60 80 100

Detectat (%)

FIGURA 7-1 Frecvența indivizilor normali cu valori detectabile pentru troponina cardiacă (cTn). Eșantioanele au fost furnizate de Apple și colegii și conduse de companiile de diagnosticare. Unii ar pune la îndoială clasificarea de înaltă sensibilitate (hsTnT) ca un test de „înaltă sensibilitate", deoarece mai puțin de 50% dintre indivizii normali au avut o valoare detectabilă. (Adaptat de la Apple FS, Ler R, Murakami MM: Determinarea a 19 valori cardiace de troponină I și T test 99th percentile dintr-o populație comună probabil sănătoasă. Clin Chem 58:1574-1581, 2012.)

T18 Tnl T11 Tnl Combinat

T18 TnT T11 TnT Combinat

T18 BNP

T16 BNP Combinat

T18 CRP T11 CRP Combinat

0,0

0,5

1.0

1.5

2.0

Mascul mai probabil

Femeie mai probabil

FIGURA 7-2 Probabilitatea relativă de creștere a diferiților biomarkeri în funcție de sex din studiile TIMI. Numerele (11, 16 și 18) desemnează numerele specifice de încercare TIMI. Nu s-au folosit teste cu troponinei de înaltă sensibilitate (Tn). BNP, peptidă natriuretică cerebrală; CRP, proteină C reactivă. (Adaptat de la Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA și colab.: Expresia diferențială a biomarkerilor cardiaci în funcție de gen la pacienții cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST. Circulation 109:583, 2004, Fig. 2.)

(de exemplu, peptide natriuretice), evaluarea funcției renale și imagistica cardiovasculară, cu atât un clinician va fi mai apt să identifice o populație cu adevărat normală, în absența oricăror anomalii cardiovasculare subiacente. Cu o screening mai riguros, valoarea pentru percentilei 99 a distribuției populației devine din ce în ce mai mică.7-13 Astfel, cu teste de înaltă sensibilitate, deoarece puțini producători au folosit abordări atât de riguroase pentru screening, vor fi probabil necesare anumite limite de încredere în jurul valorii URL estimate

a percentilei 99. Ca atare, valorile percentilei 99 raportate în prospectele de ambalaj pentru testele hsTn pot fi mai mari decât cele observate într-o populație analizată mai intensiv.

Pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică instabilă, este posibil ca valorile hsTn să fie ridicate, așa că este puțin probabil ca această problemă să influențeze diagnosticul de IM în mod semnificativ.14 Pentru mai multe stări de boală cronică, este posibil ca o valoare mai mică decât percentila 99 URL să fie optimă pentru luarea deciziilor clinice. Cu toate acestea, indiferent de modul în care sunt privite aceste probleme legate de determinarea URL-ului, cheia interpretării hsTn este să folosiți nu numai valoarea percentilei 99, ci și să determinați dacă este prezent un model în schimbare împreună cu circumstanțele clinice ale prezentării pacientului (vezi secțiunile privind Definirea unui model în schimbare a valorilor troponinei cardiace și importanța contextului clinic).

Limite specifice sexului

Valorile limită specifice sexului vor fi necesare cu testele hsTn. Se știe de ceva timp că frecvența creșterilor de cTn cu testele convenționale la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) este mult mai mare la bărbați decât la femei (Figura 7-2).15 Cu testele hsTn, acum este clar că femeile au valori URL mai mici de percentila 99. Relevanța clinică poate fi dezbătută pentru diagnosticul MI.15,16 Cu toate acestea, din cauza diferențelor de patogeneză a bolii coronariene aterosclerotice între sexe, este probabil ca punctele de tăiere specifice sexului pentru cTn să fie importante în toate situațiile clinice, în special în aplicațiile clinice emergente în bolile cardiace cronice.15

Definiția unui model de schimbare a valorilor troponinei cardiace

Concentrația de cTn este acum măsurabilă în majoritatea populației cu teste de înaltă sensibilitate (prin definiție), iar creșterile cronice ale cTn sunt evidente la mulți pacienți cu boală cardiacă structurală subiacentă. Prin urmare, capacitatea de a defini și identifica concentrațiile în schimbare ale cTn (a delta) este importantă pentru a discrimina leziunea miocardică acută, inclusiv MI, de boala cronică sau normală.17 Definiția optimă a unei valori în schimbare continuă să fie dezbătută și este un punct central al investigației în curs. Cu toate acestea, în prezent, unele dintre cele mai bune abordări practice disponibile pot fi conturate pentru practica clinică.

Cu testele convenționale cTn, a fost susținut un criteriu delta de cel puțin trei SD-uri ale variației în jurul valorii pentru a fi sigur că oricare două valori sunt diferite din punct de vedere analitic una de cealaltă. Din acest concept a fost dezvoltat criteriul unei schimbări relative de 20%. Acest criteriu funcționează bine cu testele convenționale când valorile sunt ridicate. Cu toate acestea, o modificare relativă de 20% este probabil prea mică ca criteriu delta atunci când valorile sunt aproape de adresa URL a percentilei 99 (vezi următoarele). Pentru testele de înaltă sensibilitate, recomand să utilizați un criteriu de modificare relativă de 50% când este aproape de URL-ul percentilei 99, care este un criteriu de modificare relativă mai scăzut dacă valoarea de referință este ridicată. O valoare absolută care este similară ca mărime cu o modificare de 50% pare să funcționeze bine în apropierea

percentilei 99, dar poate fi superioară mai ales când valorile de bază sunt crescute (Figura 7-3).17

Clinicianul trebuie să recunoască faptul că, în cazul analizelor imprecise, zgomotul din rezultate poate depăși aceste criterii de modificare. Această limitare evidențiază de ce este important să aveți o precizie bună la adresa URL a percentilei 99. Mai mult, unii pacienți cu IM acut vor avea un model de schimbare care este mai mic ca magnitudine.17 Avertismente suplimentare importante pentru interpretarea modificărilor cTn sunt descrise în secțiunea următoare.

Provocări în definirea unui criteriu de schimbare

Cu testele convenționale pentru cTn, atunci când valorile nu sunt crescute, imprecizia este mult mai mare și criteriul de modificare relativă de 20% va fi prea mic și trebuie individualizat pentru fiecare test. Cu toate acestea, testele care nu au o imprecizie mai mică de 10% la adresa URL a percentilei 99 pot fi încă utilizate și nu provoacă creșteri fals pozitive.1

Cu testele de înaltă sensibilitate, determinarea criteriilor optime pentru o valoare în schimbare a devenit mult mai complicată. Cu capacitatea de a măsura valori la indivizi normali, variația biologică are un impact asupra acestei evaluări. Când se ia în considerare variația biologică, este clar că valoarea de modificare de referință (RCV), care este valoarea la care se poate fi sigur că valorile sunt diferite, crește de la 50% la 85%. Pentru unele teste, pentru a crește complexitatea, imprecizia depinde nu numai de reactivi, ci și de echipamentul folosit pentru a efectua măsurarea.18 Deși un criteriu de modificare relativă de 50% sau o valoare absolută similară pare să funcționeze destul de bine în jurul intervalului superior al normalului, atunci când valorile cTn sunt substanțial crescute, ceea ce înseamnă, de obicei, că pacienții au prezentat o concentrație tardivă după IM, dacă nu se găsește o concentrație tardivă după IM. sunt în jurul valorilor de vârf sau pe panta descendentă a curbei. În plus, odată ce valorile cTn sunt crescute, creșterea relativă (procentală) nu este la fel de robustă, deoarece este posibil ca valorile să nu poată crește în continuare. Prin urmare, în aceste circumstanțe, recomand utilizarea unui criteriu absolut sau a unui procent mai mic (de exemplu, 20%). În opinia mea, este probabil ca un criteriu de schimbare bazat pe concentrarea absolută să fie

J se dovedesc a fi optim pentru diagnostic când valorile inițiale ale cTn sunt crescute.

După cum sa indicat anterior, va exista un grup de pacienți la care va fi necesară o anumită judecată clinică. În prezent, multe dintre abordările susținute pentru definirea valorilor în schimbare s-au bazat pe datele colectate de registrele de conveniență, care sunt mai puțin riguroase decât ideale.17 În plus, unele dintre criterii se bazează pe o abordare greșită de utilizare a modificărilor validate timp de 6 ore și extrapolarea acestor modificări pe perioade mai scurte de timp. Eliberarea de cTn este dependentă de fluxul sanguin, iar ipoteza că eliberarea de cTn este consecventă presupune că fluxul de sânge nu se modifică în timp. Această presupunere nu este dovedită și probabil incorectă. În plus, unele dintre

criteriile delta se bazează pe valori atât de mici încât chiar și cele mai bune teste pot să nu fie capabile să ofere valori suficient de precise.17 Astfel, se recomandă prudență în utilizarea acestor abordări, în special la pacienții care se prezintă devreme după debutul simptomelor. Cu toate acestea, cu testele hsTn, sugestiile precedente sunt probabil să fie valabile chiar și în studii mai riguroase. Cu toate acestea, este probabil ca criteriile optime să fie dependente de analiză. În cele din urmă, utilizarea oricăror criterii mai mici decât RCV va avea ca rezultat o tensiune între sensibilitate și specificitate.7 Utilizarea criteriilor delta mai mici decât RCV va include unii pacienți care nu au boală cardiacă ischemică acută, dar care pot avea alte boli acute care pot provoca creșteri sau boli mai cronice cu leziuni miocitelor (vezi secțiunea despre Situații care pot fi confuze miocardice). Deciziile cu privire la modul de gestionare a acestor probleme în practică ar trebui luate în comun de către medicii, cardiologii și laboratorii departamentului de urgență (ED).

Eșantionare și raportare

Pentru a oferi o abordare consistentă a măsurării cTn, se recomandă un interval de eșantionare stabilit. Intervalul optim de eșantionare între primele 1 și 3 ore diferă de unul care ar putea fi recomandat pentru perioada cuprinsă între 3 și 24 de ore după prezentarea cu suspiciune de MI.3 Prefer o strategie de 0, 3 și 6 ore, abordare recomandată în ghidurile profesionale actuale. Mai mult, este foarte util ca rapoartele de laborator să indice dacă este prezent un model în schimbare al valorilor cTn.1 În plus, pentru a evita dificultățile asociate cu un număr mare de zerouri, deoarece sensibilitatea testului se îmbunătățește, numerele întregi (în general, în unități de nanograme pe litru sau picograme pe mililitru) ar trebui utilizate mai degrabă decât valorile complexe de tip zecimal pentru testele hsT.3n.

IMPORTANȚA CONTEXTULUI CLINIC

Creșterile cTn, deși indică leziuni miocitelor, nu sunt cauzate exclusiv de boala cardiacă ischemică. Există un număr mare de pacienți cu valori crescute care reflectă alte tulburări fiziopatologice cardiace (Tabelul 7-3; vezi și capitolul 6).19 De exemplu, hipertrofia ventriculară stângă (HVS) crește cantitatea de troponină per gram de miocard și, prin urmare, este asociată cu valori mai mari.20. nu sunt neapărat cauzate de cardiopatia ischemică.20 În mod similar, în circumstanțe acute precum sepsis, elaborarea unei varietăți de citokine și factor de necroză tumorală poate determina creșteri. În plus, toxicitățile medicamentoase, cum ar fi intoxicația cu monoxid de carbon și chimioterapia cardiotoxică (de exemplu, adriamicină și herceptin) provoacă creșteri care sunt probabil cauzate de leziuni ale miocitelor. Prin urmare, interpretarea corectă necesită ca cauza oricărei creșteri date a cTn să fie luată în considerare în contextul clinic în care apare.

Creșterile cronice, cum ar fi cele observate în insuficiența renală, nu se modifică substanțial, dar cele care sunt asociate cu sepsis, de exemplu, pot manifesta un model de creștere și/sau scădere. Cu toate acestea, în general, cu excepția unui pacient neobișnuit cu insuficiență renală și a artefactelor analitice rare, creșterile marcate sunt de obicei cauzate de boala cardiacă ischemică și/sau miocardită.21 Cu teste de înaltă sensibilitate, frecvența valorilor crescute va crește semnificativ, permițând un triaj mai bun și luarea deciziilor. De exemplu,

această aplicație se poate dovedi a fi utilă la pacienții care au fibrilație atrială22 și cei cu risc de dezvoltare a insuficienței cardiace23, dar numai dacă medicii interpretează informațiile în contextul clinic adecvat și nu presupun că toate creșterile sunt cauzate de boala cardiacă ischemică.

O abordare bayesiană a pacientului cu durere toracică

Modalitatea optimă de utilizare a troponinei este evaluarea pacienților înainte de a obține probe pentru cTn pentru a-i identifica pe cei cu risc ridicat în comparație cu cei cu risc mediu și scăzut (vezi și capitolul 6).24 Motivele pentru aceasta sunt bayesiene. De exemplu, dacă cea mai specifică caracteristică dintr-un studiu de urgență, care a fost optimă cu un raport de risc de 2,5 (radierea durerii toracice la brațul stâng) este utilizată și o aplică unui grup de pacienți cu un risc general al populației care este scăzut (de exemplu, 10% până la 15%), atunci probabilitatea post-test de infarct miocardic acut este crescută la doar 27%.25 coeficient de risc scăzut de 0,20; cu toate acestea, atunci când este aplicat într-un

TABELUL 7-3 Cauzele acute ale nivelurilor crescute de troponine

SCA, Sindrom coronarian acut; CABG, bypass coronarian grefat; IM, infarct miocardic; TAVR, înlocuirea valvei aortice transcateter.

Adaptat din De Lemos JA: Teste din ce în ce mai sensibile pentru troponine cardiace.

O recenzie. JAMA 309:2262-2269, 2013.

pacient cu risc ridicat, acest factor nu ar reduce probabilitatea unui eveniment suficient de mult pentru a fi confortabil, excluzând IM acut. Prin urmare, este necesară o stratificare mai completă a riscului la prezentare (a se vedea capitolul 6 și capitolul 11).

Odată dezvoltată probabilitatea pretest a bolii, poate începe evaluarea măsurătorilor troponinei. Indiferent de schema specifică de stratificare a riscului, o problemă importantă de reținut este că toți pacienții nu sunt la fel, iar mixul de pacienți din orice instituție dată va varia.26 Astfel, este la latitudinea medicilor locali să analizeze și să modifice propunerile disponibile, astfel încât acestea să fie optimizate pentru a fi utilizate în unitățile respective.27

Protocoale de excludere rapidă care utilizează troponina la pacienții cu risc scăzut

Este sentimentul în rândul medicilor ED că sunt obligați să lipsească rar pe cineva cu Ml. Dacă medicii de urgență sunt chestionați, ei cred că ar trebui să aibă o rată a evenimentelor la 30 de zile care este mai mică de 1%.28 Prin urmare, personalul de la ED măsoară troponina la un număr mare de indivizi pentru a se asigura că nimeni nu este ratat din cauza unei prezentări atipice. În consecință, un număr mare de pacienți cu risc scăzut sunt evaluați; aceasta explică parțial de ce frecvența IM la pacienții cu dureri toracice neselectate este aproape invariabil la o singură cifră și uneori chiar la o singură cifră joasă.29 Din acest motiv, au fost dezvoltate o varietate de abordări pentru a facilita excluderea pacienților cu

risc scăzut (Tabelul 7-4 și a se vedea capitolul 12). Din păcate, datele care susțin aceste scheme nu sunt întotdeauna în mod ideal exacte.

Teste standard de troponine

Cu testele standard ale troponinei, liniile directoare sugerează ca probe de până la 6 ore să fie utilizate pentru a exclude MI acut ca standard de îngrijire.1 Cu toate acestea, la pacienții cu risc scăzut, datele sugerează că probele de 2 sau 3 ore, dacă sunt total neremarcabile, pot fi utilizate în mod rezonabil pentru a exclude MI.30-31 Există o varietate de

TABELUL 7-4 Strategii pentru a exclude infarctul miocardic

hsTn, Troponină cardiacă de înaltă sensibilitate; URL, limita superioară de referință.

avertismente dacă o astfel de strategie este adoptată. Aceste avertismente includ faptul că majoritatea pacienților nu vin devreme la spital. Astfel, multe studii care susțin protocoalele de excludere rapidă s-au bazat pe seturi de date care au inclus în mare parte pacienți care au mers la UR la multe ore după apariția simptomelor.

Există un acord general că, odată ce un pacient este la 6 ore de la debutul simptomelor, un cTn normal exclude IM acut. Majoritatea pacienților cu IM vor avea troponina crescută până în acel moment.27 Cu toate acestea, trebuie apreciat că, dacă sunt prezente simptome recurente, momentul prelevării trebuie să înceapă de novo.17 Cu toate acestea, în special cu teste mai puțin sensibile, constatarea unui rezultat normal de cTn la acel moment nu poate exclude posibilitatea anginei instabile. Mai multe studii au susținut o strategie clinică de utilizare a testării în serie a cTn pe parcursul a 6 ore pentru a lua o decizie de externare. Cu o astfel de strategie și un control clinic adecvat pentru posibilitatea unei excluderi/reglementări tardive și/sau a anginei instabile, frecvența evenimentelor adverse este scăzută.

Cu toate acestea, limitele unor astfel de studii ar trebui recunoscute. Datele raportate sunt adesea pur și simplu valorile utilizate pentru a realiza excluderea fără comparație cu o abordare standard de aur care utilizează timpi mai lungi de prelevare. În plus, informațiile despre modul în care acești pacienți au fost evaluați în timpul urmăririi după externare nu sunt prezentate sau apreciate ca un element al strategiei. De exemplu, în studiul realizat de Than și colab.30, au avut loc evaluări de urmărire pe termen scurt la aproape toți pacienții. Șaptezeci și cinci la sută au avut investigații suplimentare, 81% au avut teste de stres, 18% au avut modificări în regimul lor terapeutic și 2% au avut proceduri angiografice. Astfel, strategiile de excludere timpurie folosind teste convenționale pot fi foarte eficiente, dar se bazează pe judecata clinică pentru a identifica pacienții cu angină instabilă și pentru a include o urmărire bună. Cu toate acestea, cele mai importante elemente ale urmăririi ideale sunt în prezent neclare și nesigure dacă este necesară testarea la efort sau angiografia coronariană computerizată (vezi capitolul 12).

Teste de înaltă sensibilitate pentru troponină

Aplicarea strategiilor de excludere este mai eficientă cu teste de înaltă sensibilitate. Nu numai că aceste teste detectează mai sensibil leziunile cardiace și, prin urmare, sunt mai apte să detecteze un model de creștere și/sau scădere, dar și valorile lor tind să crească (deși nu în afara limitei normale) atunci când sunt prezente comorbidități legate de bolile cardiovasculare. hsTn, dar fac și mai puțin probabil ca comorbiditățile asociate cu dezvoltarea bolii aterosclerotice (de exemplu, diabet, hipertensiune arterială, hiperlipidemie) să fie prezente.20 Prin urmare, unii au susținut utilizarea unor valori scăzute folosind un test de hsTn, chiar și pe o probă inițială, pentru a exclude MI acut.32-34.

Această propunere de aplicare clinică a cTn pentru excluderea rapidă a fost în mare parte promulgată cu testul hsTnT moderat sensibil (vezi Figura 7-1 și secțiunea despre Sensibilitate).10 Pentru acel test special, se crede că o valoare nedetectabilă (<5 ng/L) exclude IM acut. Un exemplu de algoritm de 1 oră este prezentat în Figura 7-4; numerele sunt specifice numai testului hsTnT. Trebuie luate în considerare limitările acestor studii. În primul rând, frecvența unui hsTnT nedetectabil a fost de până la 61% într-un studiu din Scandinavia,34 dar un studiu prospectiv a sugerat că frecvența troponinei nedetectabile este substanțial mai scăzută atunci când se face o evaluare prospectivă mai structurată.

efectuate.35 În al doilea rând, este probabil ca cei mai mulți dintre acești pacienți din astfel de studii să fi ajuns la ED destul de târziu după apariția simptomelor.33-35 Mai mult, subgrupul de pacienți care prezintă simptome în prima oră nu a fost bine raportat în multe dintre aceste evaluări.

Pe lângă aceste considerații legate de studiile individuale și de caracteristicile pacientului, aspectele analitice sunt, de asemenea, importante pentru evaluarea strategiilor de diagnosticare rapidă folosind cTn. Din păcate, teste diferite au frecvențe diferite de detecție. Mai multe dintre testele mai noi de înaltă sensibilitate detectează valori la aproape toată lumea. În această circumstanță, o valoare nedetectabilă ca criteriu de excludere nu poate fi utilizată. Astfel, fiecare test va trebui să dezvolte și să definească valoarea de nivel scăzut care ar putea fi asociată cu un protocol ușor de excludere. În plus, mai multe studii au examinat strategiile de excludere în 1, 2 și 3 ore.38 Din nou, principiile sunt aceleași; dacă pacientul se află la mai mult de 6 ore de la prezentare, o valoare nedetectabilă oferă o valoare predictivă negativă extrem de mare. Dacă evaluarea pacientului este mai devreme decât aceasta, atunci două valori care sunt sub URL-ul cu teste de înaltă sensibilitate par să excludă MI acut.36-38 În prezent, au fost susținuți markeri suplimentari pentru a facilita procesul de excludere și mulți au fost propuși. Copeptina pare să aibă o anumită utilitate ca marker de excludere, dar uneori poate fi fals negativ (vezi capitolul 8).39-40

Avertismente pentru aplicarea clinică a strategiilor de excludere rapidă

Medicii trebuie să fie precauți în aplicarea unui algoritm de excludere de 1 sau 2 ore la pacientul care se prezintă precoce. Toate aceste abordări sunt bazate pe sincronizarea precisă a măsurătorilor troponinei. Cu toate acestea, pacienții care se prezintă atunci când

momentul apariției simptomelor este ambiguu pot fi problematici. Dacă există ambiguitate, atunci momentul debutului trebuie considerat momentul inițial al prezentării în UR. În mod similar, pentru pacienții care au dureri toracice recurente, ceasul ar trebui să reporneească după fiecare episod.27 Dacă valorile hsTn cresc, chiar și în intervalul normal, pot fi necesare valori suplimentare. Din nou, clinicienii ar trebui să ia în considerare frecvența prezentărilor cu risc scăzut față de cel cu risc ridicat care apar într-o zonă dată pentru a individualiza această abordare, dacă se dorește a fi.

FIGURA 7-4 Algoritmul propus de 1 oră utilizând măsurători de zero oră (h) și 1 oră pentru evaluarea pacienților cu posibil sindrom coronarian acut (SCA) utilizând troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate (hsTnT). Vezi textul. IMA, infarct miocardic acut; APACE, predictori avantajoși ai evaluării sindromului coronarian acut; CI, interval de încredere; VPN, valoare predictivă negativă; PPV, valoare predictivă pozitivă. (Adaptat de la Reichlin T, Schindler C, Drexler B, etal.: One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarct using high-sensibility cardiac troponin T. Arch Intern Med 172:1211-1218, 2012.)

a folosit-o în practica clinică. De asemenea, vor trebui dezvoltate metrici specifice pentru teste individuale. Cu toate acestea, este probabil ca această abordare care utilizează teste de înaltă sensibilitate va apărea ca o strategie viabilă pentru externarea timpurie a multor pacienți.

Pacienți cu risc ridicat

La pacienții cu risc ridicat, focalizarea testării are mai mult de a face cu confirmarea diagnosticului de IM acut și facilitarea cât de rapid poate apărea diagnosticul (Tabelul 7-5). În general, pacienții cu risc ridicat nu sunt candidați buni pentru excluderea rapidă precoce a IM acut. Astfel de pacienți sunt subreprezentaţi în studiile clinice efectuate până în prezent.17

Teste contemporane

Pentru stabilirea cu testele contemporane, pacienții care se prezintă aproape de marcajul de 6 ore ar trebui să aibă o creștere și/sau o scădere ușor detectabilă a cTn cu testele sensibile sau insensibile.41 De obicei, modelul de creștere a cTn este ușor evident. Un criteriu delta de mai mult de 20% este rezonabil dacă valoarea inițială cTn este crescută.1 Cu toate acestea, un prag mai mare ar trebui utilizat cu testele convenționale în apropierea URL-ului percentilei 99 atunci când există o imprecizie mai mare a testului.1 În spitalele care utilizează teste insensibile, clinicianul ar trebui să ia în considerare dacă unii dintre acești pacienți care nu controlează angina pectorală ar putea avea insuficiență. Poate fi rezonabil să se reevalueze cTn peste 6 ore la pacienții pentru care există un indice ridicat de suspiciune de IM acut; poate exista un pacient ocazional care are o ocluzie totală cu un flux

sanguin slab fără spălare eficientă a markerului cardiac, rezultând creșteri târzii ale cTn. O astfel de testare peste 6 ore ar trebui rezervată unui subgrup relativ mic de pacienți.

Teste de înaltă sensibilitate

Cu teste de înaltă sensibilitate, pentru pacienții care se prezintă în primele 6 ore de la debutul simptomelor, sensibilitatea cTn pentru IM este mare, deoarece boala cardiacă ischemică instabilă are ca rezultat, de obicei, modificări marcate ale valorilor.41 Astfel, majoritatea, dar nu toți pacienții, vor decide în decurs de 3 ore. Dacă momentul este

TABELUL 7-5 Strategii de guvernare în infarctul miocardic

Cele cu valori mai mici trebuie individualizate (vezi text).

adecvat, absența unui model de creștere a hsTn exclude probabil și angina instabilă.2 Un exemplu de astfel de algoritm este prezentat în Figura 7-4.

Considerațiile privind criteriile de modificare sunt de altfel similare cu cele detaliate în secțiunea anterioară pentru pacienții cu risc scăzut. Limitările studiilor care trebuie luate în considerare includ examinarea limitată a subgrupurilor bazată pe momentul prezentării, standardele de aur neadecvate pentru diagnosticul de IM acut și achiziția incompletă de probe în serie. Utilizarea unui standard de aur insensibil va selecta pacienții cu IM mai mari și poate face ca testele hsTn să pară mai bune decât sunt în realitate atunci când se ia în considerare întregul spectru de IM detectabile.17 Aceste efecte au condus la o exagerare a modului în care pacienții precoce se regăsesc.17

Distincția dintre pacienții care au embolie pulmonară, sepsis și/sau o varietate de alte boli acute care pot cauza creșteri ale cTn este una clinică (vezi capitolul 6). Cu toate acestea, deoarece boala cardiacă ischemică are în general valori mult mai mari decât majoritatea acestor entități (vezi secțiunea privind situațiile care pot fi confundate cu infarctul miocardic), valorile ridicate și modificările marcate ar trebui considerate boală cardiacă ischemică acută cu o probabilitate mai mare ca modificările să fie într-un interval mediu, unde se recomandă o evaluare mai disciplinată a posibilităților, altele decât MI. Considerații suplimentare privind modificarea cTn sau criteriile delta au fost discutate în secțiunea privind provocările în definirea criteriilor de schimbare. În special la pacienții cu risc ridicat, medicul trebuie să fie priceput dacă valorile utilizate pentru a defini o modificare au fost măsurate în apropierea valorilor de vârf și, prin urmare, este posibil să nu pară să manifeste un model în schimbare. În plus, la pacienții care se prezintă târziu după debutul simptomelor, concentrațiile de cTn ar putea fi pe panta descendentă a curbei timp-concentrație și ar putea fi dificil de observat un model în schimbare. În această situație, este dificil de știut dacă un eveniment acut a fost omis sau dacă un anumit pacient a avut un cTn cronic crescut, ceea ce este deosebit de comun în testele de înaltă sensibilitate și poate fi legat doar de boala cardiacă structurală sau de boala cardiacă structurală cu un anumit grad de instabilitate coronariană.

Odată ce pacienții au stabilit pentru IM, este dificil, dacă nu imposibil, să se utilizeze valorile cTn pentru a detecta leziuni legate de intervenții precum intervenția coronariană percutanată (ICP), cu excepția cazului în care valorile se dovedesc a fi stabile înainte de procedură.43 În acel moment, o modificare de 20% ar fi considerată semnificativă. Dacă valoarea inițială este normală, ghidurile sugerează o creștere de cinci ori.1 Este controversat dacă există vreo semnificație prognostică pentru creșterile post-PCI.43

Pacienți cu risc intermediar

Considerațiile deja descrise cu privire la testarea cTn se aplică în mod egal; cu toate acestea, poate exista și mai multă ambiguitate în luarea deciziilor clinice pentru pacientul cu risc intermediar. O examinare suplimentară poate fi necesară în rândul pacienților care au un cTn crescut care nu se modifică. Sunt necesare informații suplimentare pentru a face un diagnostic mai definitiv în aceste circumstanțe.

Subseturi speciale cu posibil infarct miocardic

Femei

Femeile prezintă mai puțin obișnuit și au niveluri mai scăzute de cTn (vezi secțiunea privind limitele specifice sexului).15-27 Din datele disponibile, nu pare ca o schimbare separată.

valorile sunt necesare pentru femei, dar valorile limită a percentilei 99 la femei vor fi mai mici cu teste de înaltă sensibilitate. Utilizarea valorii limită adecvate este cheia pentru detectarea bolii la femei (Figura 7-5).16 Pot exista mult mai multe femei cu evenimente care au inițial valori mai mici. Prin urmare, trebuie să existe o îngrijorare deosebită cu privire la femei în ceea ce privește, probabil, nepotrivirea ideală în algoritmii timpurii de excludere.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală oferă un alt subgrup ilustrativ. S-a demonstrat cu testele contemporane că, chiar și atunci când pacienții au creșteri cronice ale cTn, diagnosticul de IM se face ușor pe baza unui model de creștere și/sau scădere.1 Luarea în considerare a existenței unui model în schimbare este deosebit de importantă în acest grup, care este foarte probabil să aibă creșteri ubicue ale HsTn folosind teste de înaltă sensibilitate.44

Pacienți mai în vârstă

Abordări similare ar trebui luate pentru adulții în vârstă, care vor avea, de asemenea, creșteri substanțiale ale hsTn la momentul inițial, ceea ce este probabil cauzat de comorbidități.13 Creșterea valorii limită îi va dezavantaja pur și simplu pe cei care au îmbătrânit bine și care nu au valori crescute. Astfel, la persoanele în vârstă, este importantă schimbarea față de valoarea de bază. Cu toate acestea, clinicienii ar trebui să înțeleagă că pacienții mai în vârstă vor avea frecvent valori ridicate și acest fapt ar trebui să fie luat în considerare în timpul evaluării lor.

TIPUL 1 VS INFARCTUL ACU DE MIOCARDI ȘI LEZIUNEA CARDIACĂ DE TIP 2

Creșterile cTn pot proveni dintr-o varietate de cauze (Tabelul 7-3),1 care reflectă boala cardiacă cronică legată de boala coronariană subiacentă, hipertrofia ventriculară stângă și întinderea crescută a peretelui, cum ar putea apărea în cazul dilatației ventriculare stângi. Astfel, nu toate creșterile sunt cauzate de boala cardiacă ischemică instabilă. În plus, acum este recunoscut că există diferite tipuri de MI (vezi Capitolul 1). În 2007, s-a făcut distincția în Definiția Universală a

distinge între așa-numitul IM de tip 1, care este cauzat de un eveniment acut de ruptură a plăcii, de IM cauzat de o varietate de alte cauze, care includ disfuncția endotelială coronariană, vasospasmul, dezechilibrul cererii și oferta și disecția coronariană spontană (vezi și capitolul 1).

Cu testele sensibile convenționale, datele dezvoltate anterior sugerează că pacienții care prezintă o prezentare ischemică acută și cTn crescut sunt mai bine serviți cu o strategie intervențională invazivă.27 Aceste date nu înseamnă că toți indivizii cu cTn crescut sau chiar toți indivizii care pot avea un model de creștere a cTn trebuie să aibă angiografie coronariană, deoarece este clar că un model de creștere a sepsi pulmonar poate fi observat la pacienții cu creșteri pulmonare. embolie și miocardită. Cu toate acestea, din cauza constatărilor clinice adecvate, un model de creștere și/sau scădere a cTn la un pacient cu risc ridicat cu o valoare crescută sau la un pacient care se prezintă târziu după debutul simptomelor ar trebui să conducă, presupunând că nu există contraindicații, la o strategie invazivă (vezi capitolul 16). În special, un procent de pacienți (în unele studii, de până la 28%) poate să nu aibă o leziune vinovată.27-45 Mulți dintre acești pacienți au probabil o varietate de alte mecanisme pentru IM acut (vezi Capitolul 1), inclusiv IM de tip 2.

Frecvența IM acute de tip 2 va crește probabil cu teste de înaltă sensibilitate. IM de tip 2 elaborează mai puțin cTn decât infarctul miocardic acut de tip 1, astfel încât abundența lor relativă va crește.46 Un procent mare dintre acești pacienți poate să nu aibă boală coronariană care necesită intervenție (Figura 7-6). Mai degrabă, tratamentul vizează o problemă de bază, fie că este vorba de dezechilibrul cerere-oferta cauzat de hipertensiune arterială sau tahicardie, sau disfuncție endotelială, spasm coronarian sau chiar disecție coronariană.46, 47.

Pentru moment, abordarea mea sugerată este de a defini o valoare la propria instituție care să se coreleze cu concentrațiile identificate anterior cu teste de sensibilitate mai puțin înaltă și de a utiliza această valoare ca valoare limită pentru cei care au nevoie de angiografie urgentă. Cei cu valori sub acel nivel ar trebui individualizați; unii pot avea nevoie de cateterism cardiac, alții nu. Cu toate acestea, în rândul pacienților cu suspiciune mare de infarct miocardic de tip 1, orice creștere a cTn peste percentila 99 URL ar trebui să conducă la o evaluare invazivă (vezi capitolul 6 și capitolul 16).

Din păcate, nu există coduri de terminologie de procedură curentă pentru a distinge MI acute de tip 2 și nici un cod bun pentru leziunea cardiacă. Codificarea acestor evenimente ca IM acut duce adesea la conceptul că spitalele nu oferă îngrijire adecvată pentru IM, deoarece mulți dintre acești pacienți nu primesc întotdeauna terapie convențională pentru IM.

SITUAȚII CARE POT FI CONFUNDE CU INFARCTUL MIOCARDICII

Vezi și capitolul 6.

Embolie pulmonară

Pacienţii cu embolie pulmonară (EP) pot prezenta simptome, modificări ECG și creşteri ale cTn. Indivizii cu EP care au cTn crescut sunt un grup cu risc crescut.49 Este clar că acești pacienți beneficiază de un tratament mai agresiv, cum ar fi tromboliza, dar au și sângerări mai mari, astfel încât beneficiul clinic net este încă neclar.50 În general, creșterile sunt modeste și de scurtă durată (deseori au dispărut cu 72 de ore).

Disecția aortică

Disecția aortică este un alt potențial imitator al IM acut. Dacă este proximală, poate implica arterele coronare (de obicei, artera coronară dreaptă) și poate provoca creșteri marcate ale cTn. Cu toate acestea, chiar și în absența afectării coronariene, pot apărea creșteri ale cTn și sunt probabil legate de hipertensiunea arterială acută sau cronică severă prezentă de obicei.51 Este un semn de prognostic advers.

Intoxicatia cu monoxid de carbon

Pacienţii cu otrăvire cu monoxid de carbon pot prezenta acut creșteri ale cTn.52

Insuficiență cardiacă acută

Pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cTn crescut sunt o sursă frecventă de confuzie. Mulți astfel de pacienți au creșteri ale cTn la internare cu un model de creștere și/sau scădere, iar frecvența cu care aceasta apare va crește semnificativ cu testele hsTn. În ciuda faptului că o cauză comună a insuficienței cardiace este boala coronariană, cei mai mulți dintre acești pacienți nu au MI acut.53 Creșterile cTn de cele mai multe ori nu sunt diferite între cei care au insuficiență cardiacă cauzată de boala cardiacă ischemică și cei care o au din cauza cardiomiopatiei dilatative53; unele pot fi rezultatul dilatației ventriculare acute.53 Astfel, luarea în considerare a IM acut în acest grup depinde de caracteristicile clinice ale prezentării și de alte măsuri și nu poate fi bazată doar pe cTn.

Boală critică

În plus, pentru pacienții în stare critică care pur și simplu au o leziune cardiacă, este probabil multifactorială, cum ar fi pacienții cu sepsis sau insuficiență respiratorie acută. Prognosticul este în mod clar advers, probabil pentru că paradigmele utilizate pentru tratarea acestor entități nu sunt sensibile la necesitatea de a găsi un echilibru între cea mai bună terapie a bolii de bază și cea mai bună terapie a bolii de bază, care se adaptează la faptul că există o boală cardiovasculară concomitentă. Pe termen lung, fără îndoială, vom începe în cele din urmă să definim terapii specifice pentru fiecare dintre aceste grupuri.48 În prezent, cel mai bun lucru pe care se poate face este să individualizeze prin examinarea

fiecăruia dintre acești pacienți; acesta este ceva ce cardiologii ar trebui să poată face și să recomande cu un grad de precizie.

management

O abordare invazivă a evaluării nu este adecvată pentru persoanele care nu au o cauză ischemică pentru creșterea troponinei, dar care au în schimb sepsis sau PE, miocardită sau anomalii cardiace structurale subiacente. Creșterile de cTn sunt probabil multifactoriale.42 Cu toate acestea, pentru astfel de pacienți cu o cauză neischemică de cTn crescut, riscul lor pentru rezultate adverse este mare pe termen scurt și lung. Cu toate acestea, rareori necesită intervenție coronariană urgentă. Această presupunere nu înseamnă că nu ar trebui să aibă niciodată evaluare coronariană invazivă, dar ca regulă generală, tratamentul acestor pacienți ar trebui să fie orientat spre boala de bază și nu spre anatomia coronariană. În general, astfel de pacienți cu cauze nonischemice de creștere a cTn nu ar trebui să fie diagnosticați cu MI de tip 2, ci ca pacienți cu leziuni cardiace. Individualizarea clinică este esențială.42

REZUMAT

Dacă sunt utilizate corespunzător, valorile cTn vor facilita în mod semnificativ diagnosticul și managementul aproape tuturor pacienților. Învățarea elementelor de bază despre cum să-l utilizați corect va îmbunătăți considerabil practica clinicienilor. Ignorarea lecțiilor troponinei este probabil asociată cu confuzie pentru clinicieni și efecte adverse la pacienți. Testele de înaltă sensibilitate îmbunătățesc considerabil utilizarea cTn pentru o varietate de entități, dintre care majoritatea sunt mai degrabă cronice decât acute. Deoarece există mai multe creșteri, hsTn necesită o mai mare sofisticare în utilizarea sa pentru evaluarea pacienților cu durere toracică, iar clinicienii care nu sunt obișnuiți să utilizeze un model de valori în creștere și/sau scădere pentru a ajuta la diagnosticare poate considera hsTn problematică. Cu toate acestea, există beneficii compensatorii, cum ar fi capacitatea de a exclude pacienții într-un moment timpuriu și capacitatea de a subgrupa pacienții cu boală cronică într-un mod mai inteligent. În mod evident, există încă multe probleme care trebuie studiate în totalitate și linii directoare definitive de articulat. Medicii trebuie să fie atenți la abordarea universală promulgată de unii anchetatori. Cu toate acestea, este probabil ca principiile articulate anterior pentru toate testele Tn să ghideze, pe termen lung, utilizarea clinică a acestui biomarker important.

Referințe

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML și colab.: Writing Group în numele Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarct Third Universal Definition of Myocardial Infarct, J Am Coll Cardiol 61:1581-1592.

Braunwald E, Morrow DA: Angina instabilă: este timpul pentru un recviem? Circulație 127:2452-2457, 2013.

Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M și colab.: Grupul operativ al Federației Internaționale de Chimie Clinică (IFCC) privind aplicațiile clinice ale biomarkerilor cardiaci. Materiale educaționale IFCC privind aplicațiile analitice și clinice selectate ale testelor de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate, Clin Biochem 48:201-203, 2015.

Apple FS: Contrapunct: standardizarea testelor de troponina I cardiacă nu va avea loc în timpul vieții mele, Clin Chem 58:169-171, 2012.

Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, și colab.: Mușchiul scheletic bolnav: o sursă noncardiacă de concentrații circulante crescute de troponina T cardiacă, J Am Coll Cardiol 58:1819-1824, 2011.

Ungerer JP, Marquart L, O'Rourke PK și colab.: Concordance, variance, and outliers in 4 contemporary cardiac troponin assays: implications for harmonization, Clin Chem 58:274-283, 2012.

Korley FK, Jaffe AS: Pregătirea Statelor Unite pentru testele de troponine cardiace de înaltă sensibilitate, J Am Coll Cardiol 61:1753-1758, 2013.

Legendre-Bazydlo LA, Haverstick DM, Kennedy JLW și colab.: Creșterea persistentă a troponinei I cardiace în plasmă fără dovezi de leziune cardiacă, Clin Chem 56:702-705, 2010.

Savukoski T, Engstrom E, Engblom J și colab.: Interferența cu autoanticorpi specifici troponinei în diferite configurații de testare a troponinei cardiace I, Clin Chem 58:1040-1048, 2012.

Apple FS, Ler R, Murakami MM: Determinarea a 19 valori cardiace de troponina I și T testul percentila 99 dintr-o populație comună probabil sănătoasă, Clin Chem 58:1574-1581, 2012.

Aldous SJ, Florkowski CM, Crozier IG, și colab.: Comparație între analizele de înaltă sensibilitate și contemporane ale troponinei pentru detectarea precoce a infarctului miocardic acut în departamentul de urgență, Annals Clin Biochem 48:241-248, 2011.

Jaffe AS: Cele 10 porunci ale troponinei, cu referire specială la testele de înaltă sensibilitate, Heart 97:940-946, 2011.

McKie PM, Heublein DM, Scott CG și colab.: Definirea concentrațiilor de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate în comunitate, Clin Chem 13(59):1099-1107, 2013.

Korley FK, Schulman SP, Sokoll LJ și colab.: Creșterile de troponine sunt detectate doar cu un test de înaltă sensibilitate: corelații clinice și semnificație prognostică, Acad Emerg Med 21:727-735, 2014.

Jaffe AS, Apple FS: Teste de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate: nu este timpul pentru egalitate? Clin Chem 60:7-9, 2014.

Shah ASV, Griffiths M, Lee KK și colab.: Troponina cardiacă de înaltă sensibilitate și subdiagnosticarea infarctului miocardic la femei: studiu de cohortă prospectiv, Br Med J 350:g7873, 2015.

Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, și colab.: În căutarea Sfântului Graal: sugestii pentru studii pentru a defini modificările deltei pentru a diagnostica sau exclude infarctul miocardic acut: o lucrare de poziție a grupului de studiu privind biomarkerii Asociației Acute Cardiovascular Care, Eur Heart J: Acute Card Care 4:313-314,.

Frankenstein L, Wu AHB, Hallermayer K, și colab.: Variația biologică și valoarea de referință a schimbării troponinei T de înaltă sensibilitate la indivizi sănătoși în timpul perioadelor scurte și intermediare de urmărire, Clin Chem 57:1068-1071, 2011.

de Lemos JA: Teste din ce în ce mai sensibile pentru troponinele cardiace: o revizuire, JAMA 309:2262-2269, 2013.

de Lemos JA, Drazner MH, Omland T și colab.: Asocierea troponinei T detectată cu un test extrem de sensibil și structura cardiacă și riscul de mortalitate în populația generală, JAMA 304:25032512, 2010.

Twernbold R, Jaffe AS, Reichlin T, et al.: Măsurători de înaltă sensibilitate tropnin T: ce câștigăm și care sunt provocările? Eur Heart J 33:579-586, 2012.

Hijazi Z, Oldgre J, Siegbahn A și colab.: Biomarkeri în fibrilația atrială: o revizuire clinică, Eur Heart J 34:1475-1480, 2013.

McKie PM, AbouEzzeddine OF, Scott CG și colab.: Troponina I de înaltă sensibilitate și peptida natriuretică amino-terminală de tip pro-b prezic insuficiența cardiacă și mortalitatea în populația generală, Clin Chem 60:1225-1233, 2014.

Diamond GA, Kaul S: Cum ar interpreta reverendul Bayes troponina de înaltă sensibilitate? Circulație 121:1172-1175, 2010.

Sara JDS, Holmes Jr DR, Jaffe AS: Concepte fundamentale de utilizare eficientă a troponinei: principii importante pentru interniști, Am J Med 128:111-119, 2014.

Poku JK, Bellamkonda-Athmaram VR, Fernanda Bellolio M, et al.: Eșecul validării prospective și derivarea unei reguli de decizie clinică rafinată pentru radiografia toracică la pacienții din departamentul de urgență cu durere toracică și posibil sindrom coronarian acut, Acad Emerg Med 19:E1004-E1012, .

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al.: 2014 Ghid AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără elevație St: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Circulation 130:e344-e4246, .

Than M, Herbert M, Flaws D, Cullen L și colab.: Care este un risc acceptabil de eveniment cardiac advers major la pacienții cu dureri toracice imediat după externarea din departamentul de urgență? Int J Cardio 166:752-754, 2013.

Jaffe AS, Apple FS: Troponină cardiacă de înaltă sensibilitate: hype, ajutor și realitate, Clin Chem 56:342-344, 2010.

Than M, Cullen L, Aldous S, et al.: Un protocol de diagnostic accelerat de 2 ore pentru a evalua pacienții cu simptome de durere toracică folosind troponinele contemporane ca singur biomarker: Trial ADAPT, J Am Coll Cardiol 59:2091-2098, 2012.

Goodacre S, Bradburn M, Cross E și colab.: Echipa de cercetare RATPAC. Studiul Randomized Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers): un studiu randomizat controlat al markerilor cardiaci la punctul de îngrijire în departamentul de urgență, Heart 97:190-196, 2011.

Body R, Carley S, McDowell G și colab.: Excluderea rapidă a infarctului miocardic acut la pacienții cu troponină nedetectabilă folosind un test de înaltă sensibilitate, J Am Coll Cardiol 58:1332-1339, 2011.

Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T și colab.: Eliminarea rapidă a infarctului miocardic acut folosind niveluri nedetectabile de troponine cardiace de înaltă sensibilitate, Int J Cardiol 168:3896-3901, 2013.

Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ: Nivelul nedetectabil al troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate în departamentul de urgență și riscul de infarct miocardic, J Am Coll Cardiol 63:2569-2578, 2014.

Body R, Burrows G, Carley S și colab.: Niveluri de troponină T cardiacă de sensibilitate ridicată sub limita de detectare pentru a exclude infarctul miocardic acut: o evaluare prospectivă, Clin Chem 61:983-989, 2015.

Reichlin T, Schindler C, Drexler B și colab.: Excluderea și reglarea de o oră a infarctului miocardic acut folosind troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate, Arch Intern Med 172:1211-1218, 2012.

ReichlinT, Cullen L, Parsonage WA, și colab.: Algoritm de două ore pentru triajul către eliminarea și reglarea infarctului miocardic acut folosind troponina cardiacă de înaltă sensibilitate, Am J Med 128:369379, 2015.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S și colab.: Comitetul ESC pentru Practică Guildeines. Ghid ESC pentru managementul sindroamelor coronariene drăguțe la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), Eur Heart J 32:2999-3054, 2011.

Maisel A, Mueller C, Neath SX și colab.: Copeptina ajută la depistarea precoce a pacienților cu infarct miocardic acut: rezultatele primare ale studiului CHOPIN (Copeptin Helps in the Early Detection of Patients with Acute Myocardial Infarct), J Am Coll Cardiol 62:150-160, 2016.

Mockel M, Searle J, Hamm CW și colab.: Descărcare timpurie folosind testul cu troponină și copeptină cardiacă unică la pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut (ACS): un studiu de proces clinic randomizat, controlat, Eur Heart J 36:369-376, 2015.

Mueller M, Biener M, Vafaie M și colab.: Modificări cinetice absolute și relative ale troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate în sindromul coronarian acut și la pacienții cu troponina crescută în absența sindromului coronarian acut, Clin Chem 58:209-218, 2012.

Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS: Implicații diagnostice și terapeutice ale infarctului miocardic de tip 2: revizuire și comentariu, Am J Med 127:105-108, 2014.

JaffeA, Apple FS, Lindahl B, et al.: De ce toată lupta cu CK-MB și PCI? Eur Heart J 33:10461048, 2012.

Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM și colab.: Pacienți cu hemodializă evaluați longitudinal prin troponina T cardiacă foarte sensibilă și testele comerciale de troponină cardiacă T și troponina cardiacă I, Ann Clin Biochem 46:283-290, 2009.

Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.: Fibrinolysis for patients with intermediate-risc pulmonary embolism, NEngl J Med 370:1402-1411, 2014.

Rapezzi C, Longhi S, Graziosi M și colab.: Factori de risc pentru întârzierea diagnosticului în disecția aortică acută, Am J Cardiol 102:1399-1406, 2008.

Teksam O, Gumus P, Bayrakci B și colab.: Efecte cardiace acute ale otrăvirii cu monoxid de carbon la copii, Ann Emerg Med 17:192-196, 2010.

Januzzi Jr JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M: Creșteri de troponine la pacienții cu insuficiență cardiacă: în numele celei de-a treia definiții universale a infarctului miocardic Global Task Force: Heart Failure Section, Eur Heart J 33:2265-2271, 2012.

Alți biomarkeri și evaluarea pacienților cu suspiciune de ischemie miocardică Christian Mueller

INTRODUCERE

Troponina cardiacă (cTn) este biomarkerul preferat pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de infarct miocardic (IM) acut (vezi capitolul 7).1-4 În plus, este logic ca alți biomarkeri care reflectă cauzele și consecințele variate ale IM, cum ar fi inflamația, activarea coagulării, endoteliul, informația complementară și hemodinamică ar putea contribui la stresul hemodinamic. detectarea leziunii miocitelor cu cTn. Prin urmare, alți biomarkeri despre care se crede că reflectă aceste procese patobiologice subiacente au fost studiati pe larg în ceea ce privește capacitatea lor de a adăuga cTn pentru diagnostic sau stratificarea riscului. În special, au fost propuși biomarkeri cardiovasculari suplimentari pentru a ajuta la abordarea celei mai importante limitări ale testelor convenționale de cTn: un deficit de sensibilitate în primele ore după debutul MI.1-10 acut.

În ciuda rațiunii a priori convingătoare și a științei translaționale din spatele lor, puțini biomarkeri s-au dovedit încă valoroși în practica clinică de rutină atunci când sunt adăugați la utilizarea unui test contemporan pentru cTn. Ca atare, rolul clinic actual al biomarkerilor alternativi este mai mic decât cel anticipat cu 10 ani în urmă. Acest capitol discută rațiunea investigării biomarkerilor cardiovasculari, alții decât cTn și dovezile disponibile cu privire la aplicațiile lor de diagnostic și prognostic, cu mai multă profunzime acordată celor câțiva

biomarkeri care sunt în utilizare clinică actuală pentru aceste indicații în unele regiuni ale lumii.

CĂUTAREA RAȚIONALĂ A BIOMARKERILOR CARDIOVASCULARI

Deși cTn este biomarkerul cardiovascular prototip din cauza valorii sale pentru diagnostic și luarea deciziilor clinice, cTn și alți biomarkeri ai necrozei sunt detectabili numai odată ce a avut loc leziunea miocardică și nu oferă nicio perspectivă asupra cauzelor patobiologice ale leziunii miocardice. Deoarece creșterea concentrațiilor de cTn în sângele periferic este în mod inerent întârziată de timpul necesar pentru distrugerea citoscheletului miocitelor, strategiile care utilizează teste convenționale pentru cTn necesită prelevare în serie și monitorizare prelungită timp de 6 până la 12 ore la un număr semnificativ de pacienți (vezi capitolul 7). Cu toate acestea, introducerea clinică a testelor sensibile și de înaltă sensibilitate pentru cTn a redus și modificat substanțial acest aspect al nevoii clinice nesatisfăcute1-10.

Prin urmare, un rol mai probabil al biomarkerilor alternativi este de a completa mai degrabă decât de a înlocui cTn în practica clinică.4,5 Teoretic, ar trebui să rămână o anumită întârziere între apariția IM (ruptură a plăcii coronare cu embolizare distală și/sau ocluzie coronariană) și apariția cTn ca proteină structurală în circulația periferică.4,5 În plus, ar trebui să rămână în continuare. leziunea cardiomiocitelor, indiferent de cauza de bază, afecțiunile neischemice multiple pot provoca interpretarea creșterilor de cTn, în special creșteri ușoare.1-5 Prin urmare, biomarkeri alternativi care reflectă alte semnale patofiziologice (de exemplu, ruptura plăcii și/sau eroziunea plăcii) (vezi capitolul 3), alte semnale care sunt prezente în mod constant la debutul unui infarct miocardic (de exemplu, stresul miocardic) ischemia fără necroză (pentru detectarea anginei instabile) sau biomarkerii care sunt asociați cu o patobiologie specifică prezentă doar la un subgrup de pacienți cu IM au potențialul de a ajuta la diferențierea între diferitele subtipuri de IM (în special de tip I vs. de tip II; vezi Capitolul 1) și permit un management mai personalizat și mai orientat al pacientului (Figura 8-1).1-5

APLICAȚII DE DIAGNOSTIC

Căutarea de biomarkeri ai necrozei miocardice care sunt mai sensibile sau cresc mai devreme decât cTn s-a dovedit predominant nereușită. În opinia acestui autor, doar un biomarker alternativ, copeptina, s-a maturizat suficient pentru a justifica în prezent o posibilă utilizare clinică de rutină pentru diagnosticul precoce al IM acut; de aceea se discută mai detaliat.5-13

Biomarkeri care indică ischemie

Copeptina

Copeptina este un biomarker de sânge care a intrat în arena clinică datorită dezvoltării unei metode fiabile din punct de vedere analitic pentru măsurarea unui semnal care este eliberat stochiometric cu vasopresina activă biologic.5-10

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

Vascular

ICAM-1

VCAM-1
E-selectină
P-selectină
HGF
PIGF, sFlt-1

PAPP-A

Media -

Intima

Celulele musculare netede

Vas sănătos

Adventiția

Endoteliul

Aterom precoce

Miocardic

VEGF, GDF-15, galectin-3

schemie

Necroză

Capă fibroasă

Placă vulnerabilă

Capă subțire

Miez lipidic mare Celule inflamatorii

Citokine proinflamatorii

IL-10, IL-6, TNFa

Inflamație vasculară

Capă groasă Miez lipidic mic Lumen menținut

Tromboza
plăcii rupte

sCD40L
MRP-8/14

Inflamație generală Proteina C-reactivă Fibrinogen Seric amiloid A Mieloperoxidază

BNP, NT-proBNP,
ST2

Pituitară

suprarenale

Troponinele, CKMB

h-FABP Răspunsul la stres

Vasopresină, Adrenomedulină

FIGURA 8-1 Patobiologia infarctului miocardic acut și punctele critice în care inflamația vasculară și sistemică, tromboza, leziunile miocardice, stresul miocitelor și perturbarea hemodinamică pot duce la elaborarea de biomarkeri candidați. BNP, peptidă natriuretică cerebrală; CKMB, creatin kinaza-banda miocardică; GDF-15, factor de creștere-diferențiere-15; h-FABP, proteină de legare a acizilor grași de tip inimă; HGF, factor de creștere a hepatocitelor; ICAM-1, moleculă de adeziune intercelulară-1; IL, interleukină; MRP, proteină înrudită cu mieloid; NT-proBNP, BNP N-terminal; PAPP-A, proteina-A plasmatică asociată sarcinii; PIGF, factor de creștere placentar; sFIt, tirozin kinază solubilă asemănătoare fms; TNF, factor de necroză tumorală; VCAM-1, moleculă de adeziune a celulelor vasculare-1; VEGf, factor de creștere a endoteliului vascular.

Arginina vasopresina (AVP) joacă un rol important în echilibrul fluidelor prin medierea efectelor antidiuretice (deci, denumirea anterioară de „hormon antidiuretic") și a tonusului vascular prin cauzarea unei puternice vasoconstricții arteriolare. Este secretat ca prohormon din glanda pituitară și apoi scindat de precursorul său (Figura 8-e1). Partea rămasă a prohormonului se numește copeptin și, din punct de vedere analitic, oferă un avantaj distinct, deoarece este mult mai stabil decât AVP.

Conceptul actual este că stresul endogen este principalul declanșator al eliberării de AVP și/sau copeptină. Deoarece stresul endogen este deja prezent la debutul infarctului miocardic acut, copeptina are avantajul teoretic față de biomarkerii de necroză, deoarece este capabilă să identifice ischemia acută și infarctul miocardic la timp după debutul simptomelor, chiar și atunci când cTn (măsurat printr-un test convențional) este încă normal (Figura 8-2). marker ideal pentru a compensa deficitul de sensibilitate cu testele convenționale de cTn la pacienții care se prezintă devreme după debutul IM. Atunci când este utilizat împreună cu cTnT convențional de generația a patra, valoarea adăugată a copeptinei pentru acuratețea diagnosticului la momentul prezentării inițiale este substanțială (Tabelul 8-1 și Figura 8-3A).5-10 Aceste constatări dintr-un studiu pilot au fost

ulterior confirmate de mai multe studii de diagnostic ample, un studiu deschis de management randomizat și mai mult decât un studiu de management metaana rezumat14. 9000 de pacienți. 5-10 Cu toate acestea, sensibilitatea testului cTn utilizat în combinație cu copeptina este un determinant important al mărimii oricărei valori clinice incrementale a copeptinei.5-10 Când este utilizată cu teste convenționale cTn, copeptina crește semnificativ acuratețea diagnosticului; totuși, atunci când este testat împreună cu cTn de înaltă sensibilitate, câștigul în precizie este mult mai mic (vezi Figura 8-3B).

Nivelurile de copeptină sunt, de asemenea, puternic asociate cu riscul de deces. O creștere a copeptinei a avut un risc asociat similar de mortalitate de toate cauzele cu cel asociat cu o creștere a cTn (odds ratio 5,6 vs. odds ratio 6,8, respectiv).9 În plus, copeptina pare să modifice riscul de deces asociat cu nivelurile de cTn (Figura 8-4).

Aplicația potențială în care copeptina pare să aibă cel mai mare atracție pentru clinicieni este utilizarea sa în cadrul unui

Pre-provasopresină

FIGURA 8-e1 Eliberarea copeptinei din neurohipofiză și detectarea acesteia în sânge.

hipotalmus

8

Alți biomarkeri și evaluarea pacienților cu suspiciune de ischemie miocardică

Timp de la debutul simptomelor (ore)

FIGURA 8-2 Nivelurile copeptinei și troponinei cardiace la pacienții cu infarct miocardic acut în funcție de timpul de la debutul durerii toracice. (Din Reichlin T, et al: Valoarea incrementală a copeptinei pentru eliminarea rapidă a infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol 54:60-68, 2009.)

TABEL 8-1 Biomarkeri în diagnosticul infarctului miocardic acut*

AUC, Aria sub curbă; CI, interval de încredere; cTn, troponina cardiacă; CRP, proteină C reactivă; h-FABP, proteină de legare a acizilor grași de tip inimă; hs, sensibilitate ridicată; MPO, mieloperoxidază; MRP, proteină înrudită cu mieloid; PAPP-A, proteina-A plasmatică

*asociată sarcinii; PlGF, factor de creștere placentar; sFlt, tirozin kinază solubilă asemănătoare fms. *Pentru nivelurile de biomarkeri obținute la prezentarea la serviciul de urgență. Adaptat de la Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Mueller C: Dincolo de troponina cardiacă: progrese recente în dezvoltarea de biomarkeri alternativi pentru bolile cardiovasculare. Expert Rev Mol Diagn 15:547-556, 2015.*

strategie cu dublu marker pentru excluderea precoce a IM acut. Pacienții cu durere toracică acută care se prezintă la serviciul de urgență (UR) cu valori inițiale negative ale cTn (sub percentila 99) și, de asemenea, niveluri scăzute de copeptină (de exemplu, <10 pmol/L) au o probabilitate scăzută de diagnostic final de IM. Prin urmare, această combinație de rezultate negative a biomarkerului dă o valoare predictivă negativă proporțional mare (98% până la 99% dacă se utilizează teste cTn de înaltă sensibilitate) pentru IM acut și poate fi considerată că facilitează descărcarea rapidă din ED fără a fi nevoie de testare seriată de cTn. Un studiu controlat, randomizat, multicentric, deschis, care a evaluat siguranța și eficacitatea acestei abordări în comparație cu standardul de îngrijire (a doua măsurare a cTn după 3 până la 6 ore) a susținut siguranța acestei strategii8. Dintre 920 de pacienți cu suspiciune de sindrom coronarian acut (SCA), ratele evenimentelor adverse majore cardiovasculare la 30 de zile au fost de 95% până la 37% intervale de încredere. 7,65%) în grupul standard și 5,19% (intervale de încredere 95%, 3,32% până la 7,69%) în grupul cu copeptină. Rata evenimentelor adverse la cei cu copeptină scăzută care au fost externați a fost de 0,6%. Cu toate acestea, clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că, din cauza scăderii rapide a copeptinei după rezolvarea ischemiei, sunt posibile rezultate fals negative atunci când pacienții se prezintă târziu (de exemplu, > 6 ore) după simptome.

Alți biomarkeri presupusi ai ischemiei

Alți biomarkeri ai ischemiei, cum ar fi albumina modificată prin ischemie sau acizii grași liberi nelegați, care au fost studiați pentru aplicarea diagnosticului la pacienții cu suspiciune de IM nu au susținut dovezi consistente pentru valoarea incrementală și, prin urmare, nu sunt recomandați pentru utilizare clinică. Consultați secțiunea Forward Outlook pentru o discuție despre investigarea în curs de desfășurare a microARN ca familie de biomarkeri candidati.

Biomarkeri ai necrozei

Considerații generale

În prezent, biomarkerii de necroză, alții decât cTn, par să nu aibă un rol diagnostic aditiv pentru MI acut. Când cTn nu este disponibil, următoarea alternativă cea mai bună este creatinkinaza-MB (CK-MB) (măsurată prin test de masă). Deoarece CK-MB constituie 1% până la 3% din CK în mușchiul scheletic și este prezent în cantități minore în intestin, diafragmă, uter și prostată, specificitatea CK-MB este afectată în cazul leziunilor majore ale acestor organe, în special mușchii scheletici. Deși au o semnificație istorică, din cauza specificității lor scăzute pentru leziunea cardiacă, lactat dehidrogenaza, aspartat

aminotransferaza și CK totală nu trebuie utilizate pentru diagnosticul de IM. Mioglobina împărtășește această limitare din cauza concentrației sale mari în mușchii scheletici. Din cauza dimensiunii sale moleculare mici și a creșterii rapide a necrozei miocardice, mioglobina are un interes istoric ca marker precoce al IM; cu toate acestea, s-a demonstrat acum că această aplicare a mioglobinei nu adaugă diagnostic la testele sensibile și de înaltă sensibilitate pentru cTn.

Proteine care leagă acizii grași de tip inimă

Proteina de legare a acizilor grași de tip inimă (h-FABP), o proteină citosolică solubilă mică, implicată în transportul acizilor grași cu lanț lung în cardiomiocit, este eliberată rapid în circulație în cazul leziunii cardiomiocitelor.5 Datorită solubilității și dimensiunii sale mici (15 kDa), h-FABP poate fi eliberată structural mai rapid decât moleculele legate structural de moleculele c-T-14. Astfel, h-FABP este considerat un marker sensibil precoce al MI.5 Cele mai multe dintre datele promițătoare cu privire la valoarea clinică potențială a h-FABP au fost obținute înainte de introducerea clinică a testelor cTn sensibile și de înaltă sensibilitate. subgrupul de pacienți care prezintă precoce5'11-14 h-FABP este disponibil pentru uz clinic în unele țări și este utilizat de rutină în unele centre.

FIGURA 8-4 Mortalitatea la pacienții care se prezintă cu suspiciune de infarct miocardic acut la serviciul de urgență stratificată în funcție de nivelurile de troponină T cardiacă de înaltă sensibilitate (hs-cTnT) și copeptină. Pacienții cu creștere a ambilor markeri sunt cu risc ridicat (roșu), în timp ce pacienții cu creșteri doar de hs-cTnT (albastru), doar copeptină (verde) sau cu niveluri normale pentru ambii markeri (violet) au un risc scăzut de deces. HR, raportul de risc. (Cu amabilitatea lui C. Mueller, date nepublicate.)

Biomarkeri ai instabilității plăcii

Inflamația joacă un rol cheie în formarea plăcii aterosclerotice (vezi capitolul 3) și contribuie la destabilizarea plăcii și la distrugerea plăcii care precede deteriorarea cardiomiocitelor cu câteva minute până la potențial ore sau zile. Din acest motiv, biomarkerii de instabilitate a plăcii sunt candidați logici pentru a oferi valoare adăugată în diagnosticul precoce al IM acut (vezi Figura 8-1).5-15-19 Dintre biomarkerii despre care se crede că sunt asociați cu instabilitatea plăcii, s-au dezvoltat teste pentru cel puțin șase candidați care au permis evaluarea lor în studii clinice: proteina C reactivă (CRP), proteina mieloperoxidază-mieloperoxidază (MPO), mieloperoxidază (MPO), mieloperoxidază (MPO), mieloperoxidază. (MRP-8/14), proteina-A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) și factorii angiogenetici receptorul 1 al factorului de creștere endotelial vascular, denumit și tirozin kinază asemănătoare fms (Flt-1) și factorul de creștere placentară (PlGF).5'15-19. utilitatea clinică de diagnostic pentru CRP, MPO, MRP-8/14, PAPP-A sau markerii angiogenici (vezi Tabelul 8-1).5-15-26 În special, lipsa lor de specificitate pentru inflamația arterială

coronariană, sau chiar pentru procesele inflamatorii cardiovasculare, a fost o limitare majoră, având ca rezultat un impact extrem de slab predictiv pozitiv și un impact general limitat asupra acurateței diagnostice. Exemple pertinente de studii relevante sunt discutate mai detaliat în secțiunile care urmează.

Mieloperoxidaza

MPO este o hemoproteină care este produsă de neutrofilele polimorfonucleare și macrofage ca răspuns la stimuli inflamatori și care catalizează conversia clorurii și a peroxidului de hidrogen în hipoclorit.27 MPO este implicată în oxidarea lipidelor din particulele de lipoproteine cu densitate joasă și se crede că promovează formarea plăcilor de fotherosam. Celulele inflamatorii producătoare de MPO se găsesc mai frecvent și în concentrații mai mari în leziunile vinovate ale pacienților cu SCA decât la pacienții cu boală stabilă. Împreună cu metaloproteinazele, MPO contribuie la degradarea stratului de colagen al ateromului și la riscul de eroziune sau ruptură.28

Concentrația MPO este crescută la pacienții cu boală coronariană, cu un gradient de creștere a concentrației printre pacienții cu boală coronariană stabilă, cei cu angină instabilă și pacienții cu IM acut. Nivelurile crescute de MPO sunt asociate cu un risc viitor de a dezvolta boli coronariene și un risc mai mare de evenimente cardiovasculare majore la pacienții care prezintă SCA. Într-o cohortă de 604 pacienți care s-au prezentat cu suspiciune de SCA, concentrațiile crescânde de MPO au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare majore și o probabilitate mai mare de diagnostic final de angină instabilă sau MI.28 Pe baza acestor constatări, au fost introduse teste de mare debit pentru MPO pentru uz clinic. Cu toate acestea, în practică, MPO a avut o utilizare clinică limitată din cauza lipsei sale de

specificitatea clinică. Concentrațiile de MPO sunt crescute ori de câte ori există activarea neutrofilelor și a macrofagelor, cum ar fi cele care pot apărea în procesele bolilor infecțioase, inflamatorii sau infiltrative.

Factori angiogenici

Factorii angiogenici nu numai că sunt importanți în dezvoltarea și progresia aterosclerozei, dar par să fie implicați și în patogenia MI.5-15-19 Flt-1 este exprimată pe celulele endoteliale și macrofage și se leagă nu numai de factorul de creștere a endoteliului vascular, ci și de PlGF, o proteină derivată din trombocite. PlGF pare să promoveze procesul inflamator al aterosclerozei, care include recrutarea macrofagelor circulante și îngroșarea intimală aterosclerotică. La pacienții cu IM acut, PlGF este crescut, indiferent de concentrațiile de cTn, ceea ce implică faptul că este un biomarker al substratului aterotrombotic, cum ar fi instabilitatea plăcii, ruperea plăcii sau tromboza iminentă (Figura 8-e2). domeniu, este un potențial oponent endogen al PlGF. Se crede că sFlt-1 este capabil să capteze PlGF și, prin urmare, să reducă cantitatea disponibilă pentru a se lega de receptorul situat pe macrofage și celulele endoteliale.5'15-19.

Deoarece atât sFlt-1, cât și PlGF au demonstrat, de asemenea, modificări ale concentrațiilor lor sanguine în timpul MI în curs de desfășurare, ele au un argument puternic ca instrumente de diagnosticare. Un studiu multicentric care a înrolat pacienţi care prezentau simptome sugestive de IM a comparat concentrațiile de sFlt-1 și PlGF cu rezultatele unui test cTnT de a patra generație și al unui test cTnT de înaltă sensibilitate. Pentru diagnosticul de IM, combinația de cTnT și sFlt-1 a îmbunătățit performanța cTnT singur și a condus la o valoare predictivă negativă de 98,3% la momentul prezentării, dar combinația de sFlt-1 și PlGF nu a adăugat informații de diagnostic atunci când a fost utilizat împreună cu cTnT de înaltă sensibilitate (aria sub curba tabelului 0-196 în ambele cazuri). iar testele cTn de înaltă sensibilitate au devenit standardul clinic în majoritatea țărilor, sFlt-1 și PlGF nu par să aibă relevanță clinică în diagnosticul IM, în ciuda unei asocieri puternice și independente cu mortalitatea pe termen lung. Cu toate acestea, asocierea lor cu instabilitatea plăcii și boala coronariană le poate face utile în distincția de tip I (ruptură de plăci) de tip II (condiții cu cerere crescută de oxigen).5,19 Această ipoteză face obiectul investigațiilor în curs.

APLICAȚII PROGNOSTICE

Deși majoritatea biomarkerilor cardiovasculari candidați studiați în ultimele două decenii nu au reușit să îmbunătățească acuratețea diagnosticului în comparație cu cTn, o gamă largă de markeri de sânge au fost recunoscuți pentru a identifica pacienții cu boală coronariană, inclusiv IM acut, care prezintă un risc crescut de deces și evenimente cardiovasculare majore recurente. După cum se arată în Tabelul 8-2, câțiva dintre acești biomarkeri pot îmbunătăți discriminarea prognostică dincolo de detectarea leziunii miocardice în sine. Cu toate acestea, acești biomarkeri (alții decât lipidele și cTn) nu au în prezent un rol proeminent în îngrijirea clinică a pacienților odată ce diagnosticul de IM este stabilit. Cele mai bune dovezi disponibile au susținut că cele mai importante decizii de management (de exemplu, deciziile privind evaluarea precoce invazivă) se pot baza pe cTn ca unic biomarker.20 În ciuda asociațiilor lor de prognostic, alții biomarkeri decât cTn nu au implicații clinice clare care să afecteze managementul pacientului în cadrul IM acut. În consecință, în prezent, niciunul dintre acești biomarkeri nu este recomandat pentru măsurarea de rutină la pacienții cu IM suspectat sau stabilit. Cu toate acestea, măsurarea peptidelor natriuretice este rezonabilă la pacienții pentru care clinicianul dorește informații suplimentare pentru stratificarea riscului.

Biomarkeri ai stresului hemodinamic

Peptide natriuretice

Peptidele natriuretice (NP) au prezis în mod constant moartea și dezvoltarea insuficienței cardiace independent de alte date clinice și imagistice, inclusiv fracția de ejecție a ventriculului stâng.21,22 NP-urile sunt markeri cantitativi ai stresului cardiac hemodinamic și, prin urmare, sunt markeri cantitativi ai insuficienței cardiace (clinice sau subclinice). peptida natriuretică midregional-pro-atrial [MR-proANP]), teste mature cu valori limită bine validate sunt disponibile clinic. Toate trei au o acuratețe de diagnosticare ridicată și comparabilă pentru insuficiența cardiacă acută. NP-urile sunt eliberate din ventriculii stângi

și drepti, precum și din atrii, ca răspuns la suprasolicitarea presiunii sau a volumului (Figura 8-5). Nivelurile lor par să integreze prezența și amploarea disfuncției sistolice ventriculare stângi, disfuncției diastolică a ventriculului stâng, disfuncției valvulare și disfuncției ventriculare drepte.

La pacienții cu infarct miocardic fără denivelare ST (NSTEMI) și infarct miocardic cu denivelare ST (STEMI), concentrațiile crescute de BNP sau NT-proBNP identifică pacienții cu un risc de până la cinci ori mai mare de deces și insuficiență cardiacă nouă și/sau recurentă. Datele din mai mult de 10 studii clinice au arătat în mod constant că BNP și NT-proBNP sunt printre cei mai puternici predictori de deces și insuficiență cardiacă după IM. Într-o analiză contemporană a mai mult de 41.000 de pacienți din Registrul Național de Date Cardiovasculare din SUA, pacienții cu NSTEMI și STEMI care aveau o concentrație de BNP în cel mai mare quartila au avut un risc de deces în spital care depășește 10%, comparativ cu cei cu un BNP în cel mai mic quartila, care au avut rate de mortalitate în spital de 1,93% sau, respectiv, cu STE1 NSTEMI, 93% și, respectiv (Figura 8-6).29

În ciuda dovezilor consistente care susțin utilizarea BNP și NT-proBNP pentru a identifica pacienții cu risc de deces și insuficiență cardiacă după IM, sunt disponibile mai multe date rare pentru a ghida clinicienii cu privire la implicațiile terapeutice ale acestor constatări. O abordare agresivă a revascularizării coronariene după SCA poate fi benefică pentru pacienții cu creșterea BNP sau NT-proBNP.30 Cu toate acestea, două studii retrospective care au evaluat utilizarea BNP și NT-proBNP pentru a selecta pacienții pentru o strategie de management invazivă au arătat rezultate aparent contradictorii. Într-un substudiu al studiului TACTICS-TIMI 18, în care nivelurile BNP au fost puternic asociate cu riscul de deces după prezentarea cu SCA, BNP nu a identificat un subgrup care a obținut beneficii deosebite din strategia de management invaziv timpuriu. În schimb, într-un substudiu FRISC II, pacienții care au prezentat SCA și niveluri plasmatice crescute de NT-proBNP și interleukin-6 (IL-6) au avut un beneficiu de supraviețuire atunci când au fost repartizați unei strategii invazive timpurii în loc de unei strategii conservatoare timpurii (Figura 8-7). Deși astfel de constatări dintr-un singur studiu susțin conceptul că pacienții cu risc ridicat cu NP crescute au cel mai mult de câștigat din evaluarea invazivă și revascularizare, datele sunt insuficiente pentru a justifica aplicarea de rutină a NP în acest mod.

FIGURA 8-e2 Nivelurile factorului de creștere placentară (PIGF) la pacienții cu durere toracică acută care se prezintă la camerele de urgență. Pacienții au fost clasificați în funcție de lor

diagnosticul final la momentul externarii. (Date de la Heeschen C, et al: Valoarea prognostică a factorului de creștere placentară la pacienții cu durere toracică acută. JAMA 291:435-441, 2004.)

Alți biomarkeri și evaluarea pacienților cu suspiciune de ischemie miocardică

II

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

TABELUL 8-2 Comparația biomarkerilor cardiovasculari selectați

+, Unele dovezi prin studii mici; ++, dovezi intermediare din mai multe studii sau un studiu sau studiu amplu; +++, dovezi bune din mai multe studii sau studii mari; ++++, dovezi excelente; ?, rezultate contradictorii sau niciun rezultat disponibil sau nu se aplică.

*Pentru stratificarea pacienților cu insuficiență cardiacă.

De la Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP: Noi biomarkeri în bolile cardiovasculare: actualizare 2010. Am Heart J 160:583-94, 2010.

Prin urmare, în absența implicațiilor definitive ale tratamentului, utilizarea clinică a BNP și NT-proBNP la pacienții cu IM este în prezent limitată la stratificarea riscului, pentru care este o opțiune rezonabilă de a îmbunătăți evaluarea prognosticului împreună cu cTn și alți indicatori de risc clinic.

Biomarkeri noi ai stresului hemodinamic

Rezultatele clinice la pacienții cu IM sunt dominate de gradul de afectare a funcției ventriculare stângi (vezi capitolul 11 și capitolul 13). Prin urmare, instrumentele neinvazive care reflectă severitatea stresului miocardic legat de ischemie sau infarct ar putea contribui în mod plauzibil cu informații pentru a ghida prognosticul și, eventual, terapia. În plus față de NP, câțiva alți biomarkeri candidați ai stresului hemodinamic au apărut ca predictori potenți ai rezultatelor adverse, în special decesul și insuficiența cardiacă. Astfel de markeri de stres au fost identificați fie prin constatarea că sunt induși de stresul hemodinamic, fie că se corelează cu parametrii hemodinamici in vivo. Acești markeri candidați reflectă o gamă largă de sechele patobiologice ale stresului crescut asupra miocitelor cardiace (Figura 8-8). ST2 și adrenomedullina sunt doi astfel de markeri interesanți care sunt disponibili pentru aplicații cardiovasculare în unele țări.

ST2

ST2, cunoscut și sub numele de IL-1 receptor-like-1, este o proteină reglată mecanic care este un membru al familiei de receptori IL-1. Forma solubilă a ST2 are o secvență semnal care permite secreția sa dintr-o varietate de tipuri de celule, inclusiv miocitele cardiace supuse unei solicitări mecanice. O formă mai mare ancorată la membrană este desemnată ST2L. Ligandul pentru ST2 pare a fi IL-33, care este, de asemenea, indusă și eliberată de miocitele întinse. Legarea IL-33 la ST2L, ca răspuns la boli sau leziuni cardiace, a provocat un efect cardioprotector în modelele experimentale. ST2 solubil pare să acționeze ca un receptor momeală, legându-se de IL-33 circulant și, prin urmare, atenuând acțiunile sale, făcându-l indisponibil ST2L pentru semnalizarea cardioprotectivă. ST2 este puternic reglat încă de la 1 oră

Eliberarea BNP poate reflecta:

Disfuncţie sistolică VS

Disfuncţie diastolică VS

Disfuncţie valvulară

Disfuncţie RV

pg/mL pg/mL pg/mL pg/mL pg/mL pg/mL pg/mL pg/mL

NSTEMI *STEMI*

FIGURA 8-6 Mortalitatea în spital în funcție de quartila (Q) a peptidei natriuretice cerebrale la 41.683 de pacienți cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI) și 27.860 de pacienți cu STEMI la 309 spitale din SUA din ACTION Registry-GWTG între iulie 2008 și septembrie. ajustat pentru vârstă, creatinina serică, tensiunea arterială sistolica, troponina cardiacă, insuficiența cardiacă, șoc, deviația ST, frecvența cardiacă și antecedentele de boală arterială periferică. (De la Scirica BM, et al: Asocierea între peptidele natriuretice și mortalitatea în rândul pacienților internați cu infarct miocardic: un raport de la ACTION Registry(R)-GWTG™. Clin Chem 59:1205-1214, 2013.)

în urma solicitării mecanice la pacienții cu IM acut și a fost asociat cu remodelare adversă la această populație. La pacienții cu IM, un nivel ridicat de ST2 la prezentare identifică pacienții cu un risc de peste trei ori mai mare de deces cardiovascular sau insuficiență cardiacă încă de la 30 de zile și până la 1 an de la debut. acest lucru sugerează că ST2 nu este doar un marker al stresului hemodinamic, dar poate reflecta, de asemenea, inflamația, fibroza și remodelarea miocardică adversă, probabil prin căi diferite de cele detectate de biomarkerii stabiliți.

Deoarece ST2 poate integra informații privind amploarea leziunii, răspunsul inflamator și stresul mecanic asupra miocitelor cardiace, ST2 are potențialul teoretic de a fi util pentru a ghida terapiile care vizează remodelarea adversă (vezi capitolul 36), sau calea de semnalizare ST2 și/sau IL-33 în sine poate fi o țintă pentru intervenție. Un studiu mic (n = 100) la pacienții cu STEMI a demonstrat că creșterile concentrației ST2 au fost asociate cu remodelarea adversă detectată de imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă timp de 12 până la 24 de săptămâni. Mai mult, studiul a sugerat că antagonistul aldosteronului eplerenona ar putea reduce remodelarea adversă pe termen mediu la pacienții cu risc

ridicat cu ST2 crescut. În prezent, ghidurile societății profesionale nu fac nicio recomandare specifică pentru utilizarea ST2 la pacienții cu IM acut.

Pro-Adrenomedulină din regiunea de mijloc

Peptida adrenomedulină este un vasodilatator puternic care influențează și contractilitatea cardiacă, diureza și natriureza. Precursorul său, pre-proadrenomedullina, este sintetizat și prezent în inimă, medula suprarenală, plămâni și rinichi. Producția de adrenomedulină este stimulată atât de presiunea cardiacă, cât și de suprasolicitarea volumului. Datorită stabilității sale mai mari decât adrenomedulină, fragmentul midregional al proadrenomedullinei (MR-proADM) este măsurat mai fiabil. La pacientii cu IM acut, MR-proADM este asociat independent cu riscul de deces cardiovascular sau insuficienta cardiaca; MR-proADM funcționează la fel de bine ca biomarkerii cardiaci stabiliți (de exemplu, NP), îmbunătățind discriminarea și reclasificarea riscului pentru aceste evenimente.32 Important, la fel ca ST2, MR-proADM arată o asociere mai modestă cu riscul de evenimente ischemice recurente (Figura 8-9).

Deși o potențială interacțiune terapeutică cu MR-proADM și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei a fost raportată la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă33, ideea că MR-proADM poate fi utilă pentru ghidarea terapiilor pentru remodelarea adversă la pacienții cu IM este o ipoteză care necesită evaluare prospectivă.

Biomarkeri inflamatori și prognostic

Motivați de mai multe linii de dovezi care implică procesele inflamatorii ca contributori centrali la aterotromboza acută, mediatorii răspunsului inflamator, inclusiv proteinele de fază acută, citokinele și moleculele de adeziune celulară au fost evaluați ca indicatori de risc la pacienții cu IM. Ca reactant prototip de fază acută, CRP a fost centrul investigației inițiale în acest domeniu. Mai mult de 12 studii clinice au demonstrat capacitatea predictivă a nivelurilor CRP de înaltă sensibilitate (hs-CRP) în ceea ce privește rezultatul cardiovascular, fie în timpul spitalizării inițiale, fie în timpul urmăririi pe termen lung după SCA. Mai multe studii, dar nu toate, au indicat că relația dintre hs-CRP și rezultat este cea mai puternică în ceea ce privește mortalitatea și insuficiența cardiacă, cu o relație mai slabă cu MI recurent.30 Deși astfel de constatări sunt importante din punct de vedere conceptual și susțin relevanța inflamației pentru prognostic la pacienții cu SCA, lipsa de specificitate a hs-CRP a reprezentat o limitare clinică importantă în această populație de pacienți.

Deși hs-CRP a fost primul și este, fără îndoială, cel mai bine studiat dintre markerii inflamatori în stabilirea IM, au fost investigați alți biomarkeri care presupus participă mai direct la patobiologia inflamatorie a istoriei naturale a SCA. MPO a fost discutat mai devreme în acest capitol. Factorul de diferențiere de creștere-15 (GDF-15), ca exemplu de biomarker candidat emergent în această categorie, este discutat în cele ce urmează.

Creștere-Factor de diferențiere-15

GDF-15 este un membru al superfamiliei factorului de creștere transformator-p și a fost identificat inițial în macrofagele activate. GDF-15 este implicat în reglarea căilor inflamatorii și apoptotice necesare pentru dezvoltare, diferențiere și repararea țesuturilor într-o varietate de organe. GDF-15 este reglat în sus într-o serie de afecțiuni maligne și în multe țesuturi după leziuni, ischemie și alte forme de stres. Cardiomiocitele exprimă și secretă GDF-15 în contextul ischemiei și reperfuziei. GDF-15 este, de asemenea, asociat cu reducerea vasodilatației dependente de endoteliu, creșterea încărcării plăcii și a masei ventriculare stângi, reducerea fracției de ejecție a ventriculului stâng și manifestări clinice ale bolii coronariene și insuficienței cardiace.

Studii multiple au furnizat dovezi consistente pentru o relație între GDF-15 și rezultatele adverse la pacienții cu IM. De exemplu, concentrația sanguină circulantă a GDF-15 a fost un marker independent puternic al mortalității la 1 an într-o analiză a 2081 de pacienți cu SCA-NSTE. Aproximativ două treimi dintre pacienții din studiu au prezentat niveluri de GDF-15 peste limita superioară a normalului la martorii sănătoși (1200 ng/L); o treime au prezentat niveluri mai mari de 1800 ng/L. Creșterea tertilelor de GDF-15 a fost asociată cu un risc cumulativ crescut de deces la 1 an, variind de la 1,5% la 14,1%. În plus, această relație de prognostic a fost incrementală față de cea atinsă de cTn, NT-proBNP, CRP și factori clinici. În comparație cu ceilalți biomarkeri, GDF-15 a demonstrat cea mai mare statistică c de 0,76 pentru mortalitatea la un an (statistica c pentru NT-proBNP 0,74; CRP 0,63). Aceste constatări au fost confirmate într-o altă cohortă de 1142 de pacienți cu IM și o cohortă de 479 de pacienți neselectați cu durere toracică acută (30% cu IM acut). De asemenea, GDF-15 îmbunătățește semnificativ capacitatea discriminatorie a scorului de risc GRACE (a se vedea capitolul 11).

În ceea ce privește tratamentul, o analiză de subgrup a studiului FRISC-II care a randomizat pacienții cu NSTE-ACS la o strategie invazivă sau conservatoare a demonstrat impactul potențial al GDF-15 asupra procesului decizional clinic. Pacienții cu o cTn crescută, dar cu un GDF-15 mai mic de 1200 ng/L au avut un risc scăzut și nu au avut un beneficiu detectabil în urma managementului invaziv. În schimb, la pacienții cu niveluri mai mari de GDF-15, apariția decesului sau a IM nonfatal a fost redusă printr-o strategie invazivă (Figura 8-10). Astfel, GDF-15 are potențialul de a deveni un biomarker nou util din punct de vedere clinic, deoarece oferă nu numai informații independente de prognostic, dar poate afecta și luarea deciziilor terapeutice. Cu toate acestea, această observație merită confirmată în studii suplimentare.

Markeri de prognostic și luarea deciziilor clinice

Din cauza relațiilor puternice de prognostic independente deținute de mai mulți biomarkeri candidați, de ce valoarea lor prognostică este insuficientă pentru a duce la adoptarea clinică pe scară largă în IM acut? În opinia autorului, șapte motive sunt relevante. În primul rând, în practica clinică,

clinicienii sunt mandatați să pună un diagnostic, dar nu sunt mandatați să facă o estimare exactă a riscului cu privire la deces sau alte evenimente adverse. În al doilea rând,

instrumentele de stratificare a riscului clinic, cum ar fi scorul GRACE și scorurile de risc TIMI (a se vedea capitolul 11), sunt ușor și pe scară largă disponibile ca abordări ieftine, excelent validate pentru stratificarea riscului. În al treilea rând, ghidurile actuale recomandă imagistica pentru a caracteriza funcția ventriculară stângă la toți pacienții cu IM acut. Această recomandare liberală pentru imagistică face dificil pentru NP sau alți markeri de „stres hemodinamic" să ofere o valoare incrementală intuitivă. În al patrulea rând, lipsa unei interacțiuni consecvente cu beneficiul unui tratament specific conform fenotipării de către biomarkerul alternativ este critică. În al cincilea rând, utilizarea pe scară largă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a blocanților receptorilor de angiotensină pentru tratamentul hipertensiunii arteriale reduce proporția de pacienți care ar putea beneficia de o îmbunătățire a tratamentului cu aceste medicamente din cauza nivelurilor crescute de biomarkeri ai stresului miocardic. În al șaselea rând, cel puțin în Europa, testarea suplimentară cu acei biomarkeri care sunt disponibili clinic este costisitoare în comparație cu alte teste de sânge. În al șaptelea rând, educația medicală insuficientă cu privire la utilizarea clinică a biomarkerilor a dus la o lacună relevantă în cunoștințele existente și implementarea lor în practica clinică.

PERSPECTIVE PERSPECTIVE

Biomarkerii pe care i-a introdus în acest capitol și alți biomarkeri candidați interesanți încă își caută indicațiile clinice adecvate la pacienții cu IM acut. Pentru câțiva dintre acești biomarkeri, teste precise și rapide sunt deja disponibile clinic sau pe cale să fie implementate în platformele moderne de laborator.16-18'23-26 Acești biomarkeri includ galactina-3, factorul de creștere a fibroblastelor-23 (FGF-23), GDF-15, MR-proADM, PAPP-A și ST2.16-2. Întrebările deschise legate de acești biomarkeri includ fiziopatologia exactă a eliberării lor în sânge, inclusiv cuantificarea organelor contributive predominante. Niciunul dintre acești biomarkeri nu este specific cardiac. Toți identifică pacienții cu IM cu risc crescut de deces și/sau insuficiență cardiacă. Studiile viitoare trebuie să identifice ce schimbări în managementul pacientului pot fi justificate pe baza informațiilor furnizate de acești biomarkeri.

O primă privire asupra viitorului a fost oferită de o analiză la 3627 de pacienți cu boală coronariană stabilă repartizați aleatoriu la trandolapril sau placebo în cadrul studiului PEACE, care a arătat că FGF-23 ar putea ajuta la identificarea pacienților care obțin beneficii clinice mai mari de la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.-23 evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală renală cronică. Printre pacienții din quartila superioară a nivelurilor de FGF-23, trandolaprilul a redus semnificativ decesul cardiovascular sau insuficiența cardiacă incidentă (rația de risc, 0,45), în timp ce nu a existat niciun beneficiu clinic la restul pacienților (raportul de risc, 1,07; P pentru interacțiune = 0,0039). Pe lângă identificarea FGF-23 ca un biomarker emergent de interes, acest studiu a ilustrat rolul potențial al biomarkerilor cardiovasculari în țintirea unei farmacoterapii specifice.

MicroARN

MicroARN-urile, care sunt o clasă unică de ARN-uri endogene necodificatoare, sunt foarte conservate între specii, reprimă translația genelor la legarea de ARN-ul mesager (care influențează, prin urmare, multe procese biologice din inimă) și sunt din ce în ce mai investigate ca instrumente de diagnostic și/sau terapeutice.

sunt mai puțin stabilite pentru microARN și pot, cel puțin parțial, să explice unele dintre diferențele observate în studiile pilot timpurii. Deși funcțiile biologice complexe ale microARN-urilor sunt incomplet înțelese, microARN-urile par să se prezinte într-o manieră specifică țesutului și celulei.34-37.

MicroARN-urile, a căror eliberare se crede că nu este doar o consecință a morții celulare și a disrupției membranei plasmatice, ci și a unei eliberări active ca răspuns la ischemia miocardică,34-37 au apărut ca biomarkeri cu o posibilă valoare clinică în diagnosticul precoce al IM acut și/sau al anginei instabile. Studiile prospective de diagnosticare au arătat că microARN-urile cunoscute în prezent par incapabile să concureze cu cTn în diagnosticul precoce al MI acut,36-37, dar pot fi de ajutor în detectarea anginei instabile.35 Folosind o abordare în trei faze care cuprinde (1) profilarea microARN-urilor la pacienții cu angină instabilă și grupurile de control, (2) replicarea și validarea (cohorului) independentă a cohortelor de pacienți. Panoul multi-microARN într-o a treia cohortă, a apărut un panou de trei microARN cu valoare diagnostică. Din 25 de microARN selectați pentru replicare, 8 microARN-uri au rămas în mod semnificativ asociate cu angina instabilă. Într-o fază de validare, un panou de microARN care include miR-132, miR-150 și miR-186 a arătat cea mai mare putere discriminatorie (aria de sub curbă, 0,91). Sunt necesare studii comparative suplimentare pentru a explora valoarea diagnostică și prognostică a microARN-urilor.

REZUMAT 2 *

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Mueller C: Dincolo de troponina cardiacă: progrese recente în dezvoltarea de biomarkeri alternativi pentru bolile cardiovasculare, Expert Rev Mol Diagn 15:547—556, 2015.

Reichlin T, și colab.: Valoarea incrementală a copeptinei pentru eliminarea rapidă a infarctului miocardic acut, J Am Coll Cardiol 54:60-68, 2009.

Balmelli C, și colab.: Comparația performanțelor troponinelor cardiace, inclusiv testele sensibile și copeptina în diagnosticul infarctului miocardic acut și prognosticul pe termen lung între femei și bărbați, Am Heart J 166:30-37, 2013.

Mockel M, și colab.: Descărcare precoce utilizând un singur test de troponină și copeptină cardiacă la pacienții cu suspectare de sindrom coronarian acut (SCA): un studiu de proces clinic randomizat, controlat Eur Heart J 36:369-376, 2015.

Lipinski MJ, și colab.: O revizuire sistematică și meta-analiză colaborativă pentru a determina valoarea incrementală a copeptinei pentru eliminarea rapidă a infarctului miocardic acut, Am J Cardiol 113:1581-1591, 2014.

MaiselA, et al.: Copeptina ajută la depistarea precoce a pacienților cu infarct miocardic acut: rezultate primare ale studiului CHOPIN (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarct), J Am Coll Cardiol 62:150-160, 2013.

Bruins Slot MH, și colab.: Proteina de legare a acizilor grași de tip inimă în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică și meta-analiză, Heart 96:1957-1963, 2010.

Reiter M, și colab.: Proteina de legare a acizilor grași de tip inimă în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut, Heart 99:708-714, 2013.

Schoenenberger AW, și colab.: Valoarea incrementală a proteinei de legare a acidului gras de tip inimă în infarctul miocardic acut suspectat la începutul timpului după debutul simptomelor, Eur Heart JAcute Cardiovasc Care, 13 februarie 2015. pii: 2048872615571256. [Epub ahead of print].

Kagawa Y, și colab.: Comparație între proteinele de legare a acizilor grași de tip inimă și troponina sensibilă pentru diagnosticul infarctului miocardic acut precoce, Int J Cardiol 166:347-351, 2013.

Schaub N, și colab.: Markeri ai instabilității plăcii în diagnosticul precoce și stratificarea riscului de infarct miocardic acut, Clin Chem 58:246-256, 2012.

Bonaca MP, et al.: Evaluarea prospectivă a proteinei plasmatice a asociate sarcinii și a rezultatelor la pacienții cu sindroame coronariene acute, J Am Coll Cardiol 60:332-338, 2012.

von Haehling S, și colab.: Valoarea proteinei plasmatice serice asociate sarcinii A pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților care prezintă dureri cardiace în piept, Canadian Medical Association Journal 185:E295-E303, 2013.

O'Malley RG, și colab.: Performanța prognostică a biomarkerilor multipli la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: analiză din studiul MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST-Trombolysis In My Cardiol36), J. 63:1644-1653, 2014.

Hochholzer W, și colab.: Impactul nivelurilor serice ale tirozin kinazei-1 asemănătoare FMS și ale factorului de creștere placentar pentru stratificarea riscului și diagnosticul precoce la pacienții cu suspiciune de infarct miocardic acut, Eur Heart J 32:326-335, 2011.

Morrow DA, et al.: Capacitatea creșterilor minore ale 3770 troponinelor I și T de a prezice beneficiile unei strategii invazive timpurii la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic cu 3771 fără supradenivelare ST: rezultate dintr-un studiu randomizat, JAMA 286:2405-2412, 2001.

Maisel A, și colab.: Stadiul tehnicii: utilizarea nivelurilor de peptide natriuretice în practica clinică, Eur J Heart Fail 10:824-839, 2008.

de Lemos JA, et al.: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute, NEngl J Med 345:1014-1021, 2001.

Udell JA, și colab.: Factorul de creștere a fibroblastelor-23, prognosticul cardiovascular și beneficiul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei în boala cardiacă ischemică stabilă, J Am Coll Cardiol 63:2421-2428, 2014.

Schaub N, Reichlin T, Meune C și colab.: Markeri ai instabilității plăcii în diagnosticul precoce și stratificarea riscului de infarct miocardic acut, Clin Chem 5<S(1):246-256, 2012.

Sanchez-MasJ, și colab.: Expresia galectinei-3 în remodelarea cardiacă după infarctul miocardic, Int J Cardiol 172:e98-e101, 2014.

Lassus J, și colab.: Valoarea incrementală a biomarkerilor la variabilele clinice pentru predicția mortalității în insuficiența cardiacă acut decompensată: studiul Cohorta observațională multinațională privind insuficiența cardiacă acută (MOCA), Int J Cardiol 168:2186-2194, 2013.

Chen K, Keaney Jr JF: Evoluția conceptelor de stres oxidativ și specii reactive de oxigen în bolile cardiovasculare, Curr Atheroscler Rep 14:476-483, 2012.

Schindhelm RK, et al.: Mieloperoxidaza: un biomarker util pentru stratificarea riscului de boli cardiovasculare? Clin Chem 55:1462-1470, 2009.

Scirica BM, et al.: National Cardiovascular Data Registry. Asocierea dintre peptidele natriuretice și mortalitate în rândul pacienților internați cu infarct miocardic: un raport de la ACTION Registry(R)-GWTG™, Clin Chem 59:1205-1214, 2013.

Grupul de redactare NACB, Wu AH și colab.: Comitetul NACB, Cannon CP, Storrow AB. Ghidurile de practică a medicinei de laborator ale Academiei Naționale de Biochimie Clinică: utilizarea troponinei cardiace și a peptidei natriuretice de tip B sau a peptidei natriuretice de tip N-terminal proB pentru etiologii, altele decât sindroamele coronariene acute și insuficiența cardiacă, Clin Chem 53:2086-2096, 2007.

Kohli P, și colab.: Rolul ST2 în sindromul coronarian acut fără denivelări ST în studiul MERLIN-TIMI 36, Clin Chem 58:257-266, 2012.

O'Malley RG, și colab.: Performanța prognostică a biomarkerilor multipli la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: analiză din studiul MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST-Trombolysis In My Cardiol36), J. 63:1644-1653, 2014.

Sabatine MS, et al.: Evaluarea biomarkerilor multipli ai stresului cardiovascular pentru predicția riscului și ghidarea terapiei medicale la pacienții cu boală coronariană stabilă, Circulation 125:233-240, 2012.

Notari M, Pulecio J, Raya Â: Actualizare privind implicațiile patogene și potențialul clinic al microARN-urilor în bolile cardiace, Biomed Res Int 2015:105620, 2015.

Zeller T, și colab.: Evaluarea microARN-urilor la pacienții cu angină pectorală instabilă, Eur Heart J 35:2106-2114, 2014.

DevauxY, et al.: Valoarea diagnostică și prognostică a microARN-urilor circulante la pacienții cu durere toracică acută, J Intern Med 277:260-271, 2015.

D'Alessandra Y, și colab.: MicroARN-urile circulante sunt biomarkeri noi și sensibili ai infarctului miocardic, Eur Heart J 31:2765-2773, 2010.

Imagistica cardiacă pentru pacienții cu durere toracică acută în secția de urgențe

Udo Hoffmann și James E. Udelson

INTRODUCERE

Capitolele anterioare au detaliat rolurile importante ale prezentării clinice (vezi capitolul 6), factorilor de risc cardiovascular, electrocardiografiei (ECG) și biomarkerilor (vezi capitolul 7 și capitolul 8) în evaluarea inițială a pacienților care prezintă durere toracică acută la serviciul de urgență (UR). Cu toate acestea, chiar și toate aceste informații nu permit excluderea sau diagnosticul precis al infarctului miocardic acut (IM) la o proporție substanțială de pacienți. Acest capitol trece în revistă utilitatea clinică, punctele forte și punctele slabe ale principalelor modalități de imagistică care au fost studiate în acest context.

Utilizarea tehnicilor imagistice în evaluarea pacienților cu dureri toracice în UR a crescut constant. Între 1999 și 2008, utilizarea imagisticii medicale avansate în ED a crescut de peste patru ori față de testarea standard cu raze X.1 Deoarece mai puțin de 10% dintre pacienții cu o evaluare inițială neconcludentă a ED sunt ulterior diagnosticați cu IM, scopul principal este de a identifica în siguranță și eficient pe cei fără IM. În Statele Unite, standardul de siguranță pentru pacienți și medicii ED a fost definit ca un risc de un eveniment advers mai mic de 1% în 30 de zile după externare.2 Cu toate acestea, imagistica ar trebui să fie menținută la un standard mai înalt decât acesta și nu numai să ofere informații de diagnostic, ci și informații de prognostic care pot ajuta la adaptarea terapiei medicale chiar și la cei fără IM acut.

Testele disponibile includ testarea funcțională în repaus și stres, evaluarea coronariană anatomică prin angiografie tomografică computerizată (CTA) și perfuzia și viabilitatea miocardică prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR). În prezent, rolul CTA și al evaluării anatomice este limitat la prezentările de novo de durere toracică acută, în timp ce evaluarea bazată pe teste de stres a ischemiei miocardice este favorabilă la cei care au avut evenimente anterioare. De asemenea, este important de subliniat faptul că o mică proporție dintre pacienții care prezintă dureri toracice au un diagnostic final de sindrom coronarian acut (SCA) și că majoritatea pacienților cărora li se efectuează imagistică sunt clasificați ca având angină instabilă (85%) cu puține IM (IMST) fără supradenivelare (15%), deși această epidemiologie este mutată (capitolul 631).

Rațiune pentru evaluarea funcțională și anatomică

Imagistica funcțională

În așa-numita „cascada ischemică”, cea mai precoce manifestare a ischemiei este o anomalie de perfuzie. Pe măsură ce nepotrivirea dintre cerere și ofertă se înrăutățește, se dezvoltă anomalii diastolice ale ventriculului stâng și apoi, mai târziu, anomalii de mișcare a peretelui sistolic. Modificările ischemice ale ECG, creșterea troponinei și debutul anginei sunt evenimente tardive. Capacitatea de a utiliza imagistica pentru a detecta diferențele regionale în fluxul sanguin miocardic (cu imagistica de perfuzie) și variația regională a funcției sistolice permite identificarea ischemiei miocardice la pacienți înainte sau chiar în absența modificărilor ECG.

Evaluarea anatomică a bolii coronariene

În general, majoritatea SCA apar ca urmare a rupturii unei plăci aterosclerotice (vezi capitolul 3).4 Cu toate acestea, majoritatea pacienților la care ruperea plăcii are loc într-un vas mare, anterior neobstructiv, vor prezenta STEMI și vor fi îndrumați imediat la laboratorul de cateterism. În schimb, candidații pentru imagistica vor prezenta mai probabil o exacerbare acută a unei îngustări luminale deja existente. O minoritate de pacienți trimiși pentru imagistică vor dezvolta în cele din urmă creșterea troponinei și vor fi diagnosticați cu un IM.

IMAGINI FUNCȚIONALE

Adunate de-a lungul a 40 de ani, datele care au evaluat imagistica funcțională pentru evaluarea pacienților cu simptome toracice care se prezintă la ED sunt predominant observaționale în

natură. Cu toate acestea, au fost efectuate unele studii randomizate de eficacitate comparativă.

Imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi de odihnă

Rapoartele timpurii ale imagisticii de perfuzie miocardică cu radionuclizi de repaus (MPI) pentru a evalua pacienții cu durere toracică în ED utilizând imagistica plană cu taliu-201 la pacienții cu angină instabilă și suspiciune de IM datează din anii 1970. Deoarece redistribuirea taliului-201 necesită ca imagistica să fie finalizată relativ rapid după injectare, acest trasor este o provocare pentru imagistica pacienților cu ED. Ulterior, agenții pe bază de tehnetiu-99 (Tc99m) cu o redistribuție minimă, cum ar fi sestamibi și tetrofosmina, au permis imagistica de perfuzie de repaus în cadrul ED.

Imagistica de perfuzie miocardică numai în repaus în sindroamele coronariene acute suspectate

În anii 1990, o serie de studii care au folosit Tc99m-sestamibi în repaus au stabilit că miocardul hipoperfuzat înainte de tromboliza la pacienții cu STEMI reprezenta zona cu risc de infarct. Ulterior, imagistica Tc99m-sestamibi a fost stabilită ca un marker al mărimii infarctului în studiile clinice cu agenți terapeutici pentru pacienții cu MI.5 Imagistica

Tc99m-sestamibi în repaus a demonstrat o valoare predictivă negativă înaltă la pacienții care s-au prezentat la urgență cu suspiciune că SCA exclude MI, precum și a avut o prezență mai mare de sensibilitate coronară a prezis în timpul simptomelor ECG. stenoză la angiografia ulterioară. În plus, un studiu de perfuzie normală a identificat pacienții cu risc scăzut pentru evenimente cardiovasculare ulterioare.6 Exemple de studii normale și anormale sunt prezentate pentru aplicațiile MPI numai în repaus în figurile 9-1 și 9-2. Exemple de tensiuni MPI sunt prezentate în figurile 9-e1 și 9-e2.

Ulterior, într-un studiu mai amplu7 în care aproximativ 1200 de pacienți cu ED cu ECG care nu erau diagnosticați pentru ischemie sau infarct și posibilă sau probabilă angină instabilă au avut scanări de perfuzie; sensibilitatea MPI pentru IM a fost de 100% (interval de încredere [IC] 95%, 64% până la 100%), iar valoarea predictivă negativă pentru IM sau revascularizare pe parcursul unui an de urmărire a fost de 97% (IC 95%, 95% până la 98%). Inclusiv revascularizarea, rata totală a evenimentelor la 12 luni de urmărire a fost de 0,9% la pacienții cu o scanare normală în repaus și de 42% la cei cu constatări anormale. Aceste date au adăugat pondere conceptului că un studiu normal de perfuzie atunci când a fost efectuat imediat în ED a identificat un grup cu risc scăzut care ar fi potențial eligibil pentru descărcarea de gestiune timpurie.

Studii randomizate de imagistică de perfuzie miocardică în departamentul de urgență

Pentru a evalua critic aplicarea tomografiei computerizate cu emisie de foton unic (SPECT) MPI în ED, au fost efectuate mai multe studii randomizate de eficacitate pentru a studia efectul asupra luării deciziilor clinice atunci când se folosește testul față de când nu se folosește testul într-un cadru mai real, unde clinicienii nu au fost direcționați în deciziile lor prin protocol (Tabelul 9-1).

Studiul multicentric ERASE Chest Pain (Emergency Room Assessment of Sestamibi for the Evaluation of Chest Pain) a înrolat aproximativ 2500 de pacienți într-un studiu de eficacitate pentru a testa dacă furnizarea de rezultate ale MPI de repaus clinicienilor ED pentru pacienții cu probabilitate scăzută până la medie.

□EJEJ

FIGURA 9-1 Un studiu imagistic de perfuzie miocardică normală în repaus arată o distribuție omogenă a trasorului în toate teritoriile miocardice, așa cum se observă în vederile tomografice pe axa scurtă (SA), pe axa lungă verticală (VLA) și pe axa lungă orizontală (HLA). Pe baza unei baze de date mari de literatură observațională, probabilitatea de angină instabilă sau infarct miocardic acut la un astfel de pacient este foarte scăzută.

de SCA ar îmbunătăți procesul de luare a deciziilor clinice, care a fost definită ca fiind oportunitatea unei decizii de admitere.8 O admitere adecvată a fost definită ca admiterea unui pacient despre care s-a constatat în cele din urmă un diagnostic final de SCA (adjudecat în orb), în timp ce o internare inutilă a fost definită ca admiterea unui pacient despre care s-a constatat în cele din urmă un diagnostic final de „fără SC". Printre pacienții randomizați pentru strategia imagistică, care în cele din urmă s-a dovedit a nu avea SCA, internările inutile au fost reduse semnificativ (risc relativ, 0,84; IC 95%, 0,77 până la 0,92), în timp ce nu a existat nicio modificare în admiterea adecvată pentru cei cu SCA. Rezultatele acestui studiu de eficacitate randomizat amplu, multicentric au oferit dovezi puternice că încorporarea MPI de repaus în acest cadru ar putea îmbunătăți deciziile de triare.

SA

HLA

VLA

QQQQ

Stresul I

Odihna I

Imagistica cardiacă pentru pacienții cu durere toracică acută în secția de urgențe

FIGURA 9-e1 Un studiu imagistic de perfuzie miocardică de stres normal și/sau de repaus arată o distribuție omogenă a trasorului după achiziționarea cu injecție de trasor în urma unui test de stres și după injectarea în repaus a unui trasor de perfuzie. Vizualizări tomografice pe axa scurtă (SA), pe axa lungă verticală (VLA) și pe axa lungă orizontală (HLA) sunt afișate atât pentru achizițiile de stres, cât și pentru repaus. Cu acest rezultat, probabilitatea oricărei boli coronariene obstructive este scăzută, iar riscul de evenimente nefavorabile în timpul unei urmăriri de 1 până la 2 ani este scăzut.

Odihnă

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

Stres

Odihnă

SA

VLA

HLA

FIGURA 9-e2 Studiu imagistic de perfuzie miocardică de stres și/sau repaus anormal, la un pacient care a prezentat durere toracică, dar care a avut biomarkeri în serie și electrocardiograme normale. Studiul de stres (rândul de sus) arată un defect de perfuzie a stresului în peretele anterior și sept în vederea pe axa scurtă (SA), în antero-apex și apex în vedere vertical pe axa lungă (VLA) și în sept și apex în vedere tomografică orizontal-ax lung (HLA) (săgeți). În studiul de repaus, toate aceste teritorii prezintă perfuzie normală de repaus. Astfel, defectele sunt reversibile și în concordanță cu ischemia indusă de stres a acelor teritorii și o stenoză semnificativă în artera coronară descendentă anterioară stângă (LAD). Constatarea implică faptul că simptomele prezente au fost în concordanță cu angina instabilă cu troponină negativă. Teritoriul ischemic extins și implicarea probabilă a LAD proximală sugerează că o strategie invazivă este justificată.

Criterii de utilizare adecvate, orientări și rol clinic Criteriile de utilizare adecvate pentru utilizarea imagistică cu radionuclizi de la Fundația Colegiului American de

Cardiologie (ACCF), Societatea Americană de Cardiologie Nucleară (ASNC), Colegiul American de Radiologie (ACR), Asociația Americană a Inimii (AHA) și Societatea de Medicină Nucleară (SNR), printre altele, evaluează utilizarea MPI ca suspectă pentru durere în caz de repaus. SCA, cu condiția ca ECG inițial să fie nediagnostic sau normal, troponina inițială să fie negativă și durerea să fie continuă sau recentă.9

Ecocardiografie de repaus

Un punct forte major al ecocardiografiei bidimensionale (2-D) în repaus în evaluarea durerii toracice acute este disponibilitatea și portabilitatea sa pe scară largă; cu toate acestea, este necesar un operator calificat pentru a dobândi imagini și este necesară experiența pentru interpretarea expertă a imaginilor. Similar cu MPI, evaluarea suspectului de SCA prin ecocardiografie 2-D de repaus se bazează pe conceptul că o anomalie de perfuzie va avea ca rezultat o mișcare anormală a peretelui regional și o îngroșare a miocardului. Deoarece anomaliile de mișcare a peretelui regional se pot rezolva relativ curând după rezolvarea anginei, ecocardiografia 2-D trebuie efectuată cât mai devreme posibil, în mod optim la pacienții cu simptome în curs, pentru a oferi o sensibilitate ridicată (până la 90%). Deși intervalul de timp exact în care anomaliile de mișcare a peretelui regional se vor rezolva după compensarea ischemiei miocardice este necunoscut, studiile sugerează că sensibilitatea ridicată poate fi menținută într-o fereastră de 4 ore de la sosirea la UR și va scădea la 64% sensibilitate după rezolvarea durerii toracice.10

Ecocardiografia în sindromul coronarian acut

Furnizorii de urgențe folosesc adesea ultrasunetele în evaluarea lor inițială, inclusiv pentru acei pacienți cu dureri în piept. Examenul focalizat cu ultrasunete cardiac are scopul de a identifica rapid revărsatul pericardic, de a evalua funcția sistolică globală, de a descoperi o mărire semnificativă a ventriculului stâng sau drept și de a evalua volumul intravascular prin identificarea diametrului și a gradului de colaps al venei cave inferioare. Declarația de consens al Societății Americane de Ecocardiografie (ASE) raportează că examinarea nu este menită să înlocuiască o ecocardiogramă cuprinzătoare, iar majoritatea furnizorilor care efectuează testul nu vor fi instruiți în mod viguros în achiziționarea și interpretarea imaginilor cu ultrasunete pentru a identifica anomaliile de mișcare regională a peretelui. disecţie sau revărsat pericardic.

Imagistica ecocardiografică cu contrast

Contrastul ecocardiografic constă din microbule de gaz care sunt încapsulate și creează o vibrație neliniară în urma contactului cu unda ultrasunete emisă de traductor.12 Utilizarea ecocardiografiei de contrast pentru opacificarea cavității ventriculare stângi este sigură în cazul SCA. În ventriculul stâng, această opacificare oferă un contrast cu miocardul înconjurător și permite o identificare îmbunătățită a graniței endocardice, îmbunătățind evaluarea anomaliilor de mișcare a peretelui regional, mai ales atunci când imagistica este dificilă din punct de vedere tehnic.

Dincolo de utilizarea contrastului pentru opacificarea cavității ventriculare stângi, acesta a fost investigat și pentru evaluarea perfuziei miocardice. Microbulele de gaz de contrast ecocardiografic intră și ele în circulația miocardică. Bulele sunt fragile, iar dacă se generează un puls puternic de ultrasunete, vor izbucni. Imagistica atentă a miocardului în ciclurile de după pulsul cu ultrasunete va demonstra un nou agent de contrast care intră în microvasculatura miocardică. Acest influx poate fi vizualizat și analizat în funcție de timpul de reperfuzare și se corelează cu fluxul sanguin miocardic către diferite segmente.13

Deși nu este aprobată de Food and Drug Administration (FDA) pentru indicația de evaluare a perfuziei miocardice, ecocardiografia miocardică cu contrast a fost studiată pe larg, iar datele sugerează că utilizarea sa este sigură și poate oferi date utile și simultane privind perfuzia miocardică și mișcarea peretelui. Mai exact, atât mișcarea peretelui, cât și perfuzia cu contrast ecocardiografic arată un acord de peste 80% cu imagistica SPECT a perfuziei. Când rezultatele celor două modalități imagistice sunt discordante, ecocardiografia cu contrast este

de obicei anormale și SPECT este normală, probabil din cauza distrugerii bulelor cele mai apropiate de traductorul cu ultrasunete, provocând adesea apariția unui defect de perfuzie în peretele anterior și apex.

Criterii de utilizare adecvate, orientări și rol clinic

Criteriile de utilizare adecvate pentru ecocardiografie din 2011 evaluează evaluarea durerii toracice acute cu suspiciune de IM și ECG nediagnostic atunci când o ecocardiogramă de repaus poate fi efectuată în timpul durerii, după caz.15 În absența durerii, dar cu alte caracteristici ale unui echivalent ischemic sau biomarkeri pozitivi, utilizarea ecocardiografiei este la fel de adecvată.

Testare de stres cu sau fără imagistică în departamentul de urgență

Imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi de stres

La pacienții care nu pot face exerciții fizice sau la cei cu un ECG neinterpretabil, adăugarea unei modalități de imagistică la stres este justificată. Un studiu pentru evaluarea durerii toracice în ED a raportat un protocol care a folosit un proces în mai multe etape, inclusiv istoric și fizic, niveluri de biomarker de 2 ore, ECG-uri în serie și MPI de stres pentru pacienți selectați în funcție de categoria de risc. Sensibilitatea și specificitatea pentru diagnosticul de SCA la 30 de zile pentru acei pacienți care au fost supuși testelor de stres a fost de 99%, respectiv 87%.16

Într-un studiu randomizat care a încorporat MPI de stres în calea de evaluare17 după o perioadă de observație negativă care a implicat monitorizare ECG în serie și biomarkeri seriați, 1508 pacienți au fost alocați pentru utilizarea MPI de stres în ED sau pentru a finaliza o evaluare clinică standard. În general, au fost internați mai puțini pacienți cărora li s-a efectuat imagistica de stres (18,5% față de 10,2%). Cu toate acestea, ratele evenimentelor au fost scăzute în ambele grupuri și majoritatea pacienților au putut să facă

efort și au avut un ECG interpretabil. Valoarea predictivă a ECG de efort a fost similară cu MPI de stres, așa că, deși este eficient, costurile suplimentare ale imagisticii ar trebui luate în considerare într-o astfel de situație în condiții clinice.

Ecocardiografia de stres

Un studiu pe 377 de pacienți cu ECG normal sau nediagnostic și niveluri negative de biomarker în serie la 6 ore a examinat capacitatea ecocardiografiei precoce de stres cu dobutamina în ED de a prezice rezultatele.18 Testarea nu a fost posibilă la 23 din 404 pacienți din cauza ferestrelor acustice slabe, o proporție similară cu populația generală. Cu testul de stres cu dobutamina, 39 de pacienți testați nu au putut finaliza protocolul din cauza efectelor secundare intolerabile, cum ar fi aritmia, hipertensiunea severă sau hipotensiunea arterială. Rata generală a evenimentelor, inclusiv deces, IM, respitalizare sau revascularizare, a fost de 31% la pacienții cu ecocardiogramă de stres pozitivă și de 4% la pacienții cu un studiu negativ. Valoarea predictivă negativă a fost de 96%, puțin mai mică decât cea raportată în studiile de imagistică cu radionuclizi.

Ecocardiografia de stres cu dobutamina poate fi o strategie eficientă din punct de vedere al costurilor în comparație doar cu testarea pe bandă de alergare de efort.10 Nucifora și colegii19 au raportat pe 190 de pacienți cu durere toracică, biomarkeri negativi în serie și rezultate ECG nediagnostice, care au fost randomizati pentru a fi supuși fie ecocardiografiei de stres cu dobutamină, fie testări ECG de efort. A existat o rată mai mare a evenimentelor la pacienții care au fost externați după testul ECG de efort negativ în comparație cu ecocardiografia de stres cu dobutamina (11% vs. 0%; P = 0,004). Costurile au fost mai mici în grupul de ecocardiografie cu dobutamina atât la o lună cât și la 2 luni, în comparație cu testarea ECG de efort (1026 $ ± 253 $ vs. 1329 $ ± 1288 $; P = 0,03 la 1 lună și 1029 $ ± 253 $ vs. 1684 $; 5 $ la 1684 $; P = 1288 $). S-a considerat că costurile mai mici în grupul de ecocardiografie de stres cu dobutamina sunt cauzate de o durată mai scurtă de ședere și de o nevoie mai mică de teste de urmărire pentru rezultate nedeterminate, care sunt mai probabile doar cu testarea ECG de efort.

Criterii de utilizare adecvate, orientări și rol clinic

Ghidurile ACC/AHA din 2011 prezintă o recomandare de clasa I, conform căreia la pacienții cu suspiciune de SCA, dacă măsurătorile ulterioare ECG cu 12 derivații și biomarkerii cardiaci sunt normale, un test de stres (de efort sau farmacologic) pentru a provoca ischemie ar trebui efectuat în UR, într-o unitate de durere toracică sau în regim de internare în ambulatoriu, ca alternativă la spitalizare. De asemenea, pacienții cu posibil SCA și biomarkeri cardiaci negativi care nu pot face efort sau care au un ECG de repaus anormal ar trebui să fie supuși unui test de stres farmacologic cu imagistică.3 Criteriile de utilizare adecvate din 2009 pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci evaluează utilizarea MPI de stres în stabilirea unui posibil SCA cu (1) ECG normal sau nediagnostic; (2) risc clinic fie scăzut, fie ridicat, bazat pe scorul TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarct); și (3) fie negativă, limită, echivocă sau minim crescută, toate, după caz.20 Criteriile de utilizare adecvate din 2008 pentru ecocardiografia de stres evaluează utilizarea ecocardiografiei de

stres ca fiind adecvată pentru indicarea durerii toracice acute în cadrul unei probabilități intermediare pretest de boală coronariană (CAD) și a unui ECG fără modificări ale ST cardiace dinamice21.

Figura 9-3 ilustrează punctele din algoritmul de triaj când ar putea fi utilizate imaginile funcționale de odihnă și stres. Deși eficacitatea și eficacitatea, în special a imagistică de perfuzie de repaus, au fost demonstrate, aceste tehnici nu sunt utilizate pe scară largă. Mai degrabă, strategia mai comună a fost evaluarea biomarkerilor în serie în ED sau într-o unitate de observare, urmată de teste de stres (vezi capitolul 12).

TOMOGRAFIE COMPUTERIZĂ CARDIACĂ ANGIOGRAFIE

La majoritatea pacienților care sunt diagnosticați în cele din urmă cu SCA, durerea toracică acută se dezvoltă din cauza ischemiei miocardice după eroziunea sau ruptura unei plăci de ateroscleroză coronariană (vezi Figura 3-5). Mai mult, o stenoză coronariană semnificativă poate fi detectată prin angiografia coronariană invazivă la majoritatea pacienților cu SCA (>80%), în timp ce SCA este rar în absența aterosclerozei coronariene.3 Pentru a evalua CAD obstructivă și a ajunge la un diagnostic încrezător, clinicienii s-au bazat în mod obișnuit pe istoricul și prezentarea pacientului, urmate de unele cazuri de stres, teste coronariene invazive și angiografice invazive. Pentru prima dată, apariția angiografiei tomografice computerizată cardiacă (CCTA) de înaltă calitate a oferit clinicienilor capacitatea de a vizualiza arterele coronare fără riscurile angiografiei invazive. În deceniile precedente de îngrijire a pacienților cu durere toracică acută, o astfel de perspectivă asupra anatomiei coronariene a fost considerată Sfântul Graal al imagisticii cardiace. Cu toate acestea, acum că CCTA este disponibil, beneficiile acestei tehnologii au fost puternic contestate. Din cauza eficienței scăzute a testării funcționale în calitate de gardian,22 susținătorii au susținut că CTA permite mai multă precizie și îngrijire personalizată, deoarece, pe de o parte, CCTA poate

FIGURA 9-3 Diagrama de flux care ilustrează punctele din algoritmul de triaj în care ar putea fi utilizate imaginile funcționale de odihnă și stres. La un pacient care se prezintă la departamentul de urgență (UR) cu un sindrom de durere toracică, dacă istoricul inițial, fizicul și electrocardiograma (ECG) sugerează o sursă clară de durere noncardiacă sau nonischemică, atunci tratamentul și triajul pot fi planificate în consecință, facilitând descărcarea rapidă din SU. Dacă supradenivelarea ST este prezentă în ECG, atunci un algoritm de tratament pentru infarctul miocardic cu denivelarea ST (STEMI) poate începe imediat. În mod similar, dacă ECG inițial și/sau biomarkerii inițiali sunt diagnosticul de angină instabilă (UA) sau IM fără supradenivelare ST (NSTEMI), pacientul poate fi internat și tratat, în conformitate cu ghidurile existente. Cu toate acestea, dacă nu există un ECG inițial diagnostic clar sau un biomarker pentru NSTEMI, atunci pacientul poate fi considerat ca având „posibil" sindrom coronarian acut (ACS) și este necesară o evaluare suplimentară. Imagistica de perfuzie miocardică în repaus (MPI) poate fi utilizată în această situație înainte de

a utiliza biomarkeri în serie, înainte de a nu fi implicată testarea de stres. Dacă studiul de repaus este normal, datele substanțiale sugerează că probabilitatea de UA/NSTEMI este foarte scăzută, iar pacientul ar putea fi luat în considerare pentru externare rapidă cu monitorizare în ambulatoriu pentru evaluare ulterioară. Un studiu anormal de perfuzie în repaus sugerează că simptomele sunt probabil legate de o anomalie de perfuzie miocardică și de un sindrom UA/NSTEMI. Un astfel de pacient poate fi internat și tratat. O avertizare implică posibilitatea ca anormalitatea să reprezinte și un IM vechi. Cu toate acestea, în absența antecedentelor de IM, tratamentul ar trebui să presupună o anomalie acută. Unele centre preferă o strategie de obținere a unor studii seriale de biomarkeri pentru a exclude SCA. Dacă sunt pozitivi, se consideră că acești pacienți au un NSTEMI și sunt tratați în consecință. Dacă ECG-urile și biomarkerii în serie sunt negativi, NSTEMI este exclus, deși rămâne o posibilitate de „UA cu troponină negativă". Mulți astfel de pacienți pot fi externați pentru testarea de stres în ambulatoriu sau testați în starea de observație. Dacă un studiu MPI de stres/odihnă sau o ecocardiogramă de stres este normală, atât SCA, cât și boala coronariană subiacentă semnificativă (CAD) sunt puțin probabile. Dacă este anormal, rezultatele sugerează că episodul de prezentare ar fi putut fi SCA, iar pacientul poate fi tratat ca atare. Există, de asemenea, posibilitatea, deși ca simptomele prezente să fie de origine noncardiacă, testul de stres să reflecte CAD subiacentă care nu are legătură cu simptomele prezente. Într-un astfel de caz, este necesar să se implice raționamentul clinic pentru a evalua relația dintre rezultatul testului și simptome.

exclude cel mai frecvent motiv pentru SCA la mulți pacienți. Pe de altă parte, CCTA poate identifica pacienții care pot avea nevoie de revascularizare urgentă, în timp ce pacienții fără boală obstructivă semnificativă ar putea evita un test care, pentru ei, oferă risc, dar fără posibilitate de beneficiu. O eficiență mai mare ar putea duce, de asemenea, la costuri totale de îngrijire mai mici. Scepticii spun că CTA este prea sensibilă și va detecta mulți pacienți cu CAD trecător și că îi lipsește suficientă specificitate. De exemplu, în prezența calcificării severe și în absența informațiilor despre semnificația hemodinamică a CAD, ar putea duce la mai multe trimiteri pentru imagistică suplimentară de stres și angiografie invazivă. Pacienții din acest scenariu ar primi, de fapt, mai multe radiații, iar îngrijirea ar fi mai costisitoare. Din cauza acestei controverse, adoptarea CTA în practică a fost variabilă, la fel ca politicile de rambursare pentru plătitorii din SUA.

Precizia angiografiei tomografice computerizate cardiace pentru detectarea bolii coronariene

În ultimele două decenii, CT a evoluat rapid. Scanerele de ultimă generație dobândesc 64 până la 320 de secțiuni transversale pe rotație, ilustrând detalii vasculare cu o rezoluție spațială mai mică de 0,5 mm. Tehnologia de scanare rapidă combinată cu medicamente care

reduc frecvența cardiacă face acum posibilă imaginea arterelor coronare fără artefacte de mișcare la majoritatea pacienților. Imaginile inimii și arterelor coronare, sincronizate cu ECG, cu contrast, pot fi obținute în unul până la cinci cicluri cardiace. Cu aceasta, CCTA a evoluat într-o tehnică robustă și fiabilă pentru detectarea și evaluarea stenozei coronariene și a plăcii aterosclerotice. O mulțime de studii unice și multicentrice au stabilit CCTA ca un

test diagnostic neinvaziv cu sensibilitate excelentă (97,2%; 95% CI, 96,2% până la 98,0%) și o specificitate bună (87,4%; 95% CI, 84,5% până la 89,8%) pentru detectarea a peste 50% stenoze de artere coronare în comparație cu standardul de aur al rezistenței coronariene invazive. (de obicei se apropie de 99%) și, prin urmare, CCTA permite excluderea cu încredere a stenozei coronariene semnificative. În plus, CCTA detectează cu acuratețe placa aterosclerotică nonobstructivă calcifiată și necalcificată (precizie, 92%; 95% CI, 90% până la 93%), în comparație cu standardul de aur al ultrasunetelor intravasculare. Reproductibilitatea CCTA atât pentru detectarea plăcii coronare, cât și a stenozei este ridicată (k, 0,85 până la 0,93).24

Studii observaționale cu angiografie tomografică computerizată cardiacă în evaluarea durerii toracice acute

Capacitatea de a vizualiza rapid arterele coronare cu o tehnică non-invazivă cu caracteristici de performanță puternice este o opțiune potențial atractivă în cadrul evaluării pacienților cu suspiciune de SCA în UR. Cu evoluții tehnice substanțiale și disponibilitate largă, CCTA a evoluat într-o alternativă viabilă la managementul standard de îngrijire (SOC) la pacienții care se prezintă la urgență cu durere toracică acută.

Studiul prospectiv de cohortă observațională ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography), publicat în 2009, a fost primul studiu clinic mare care a evaluat rolul potențial al CCTA în ED.25 Studiul ROMICAT a avut un design unic de studiu de cohortă observațional orb. Studiul a inclus 368 de pacienți cu durere toracică acută de la ED, cu o evaluare inițială neconcludentă, care au suferit CCTA. Furnizorii de îngrijire au fost orbiți la rezultatele CCTA și, prin urmare, performanța de diagnosticare a CCTA pentru SCA și asocierea acesteia cu alte rezultate ale testelor ar putea fi studiate într-un mod cu adevărat imparțial. Printre cele mai notabile descoperiri ale acestui studiu au fost următoarele: (1) distribuția CAD la pacienții care prezentau durere toracică acută - 50% nu prezentau dovezi de CAD, 30% aveau placă neobstructivă și aproximativ 20% dintre pacienți prezentau CAD obstructivă; (2) absența CAD a avut o valoare predictivă negativă de 100% pentru SCA, în timp ce prezența CAD obstructivă (>50% îngustare luminală) a avut doar 77% sensibilitate (și 87% specificitate) pentru SCA; și (3) nu este surprinzător prezența și extinderea plăcii coronariene și a stenozei au fost superioare în capacitatea lor de discriminare pentru SCA în comparație cu scorurile de risc clinic, cum ar fi TIMI sau Goldman.

Takakuwa și colegii26 au efectuat o meta-analiză a studiilor observaționale disponibile care au evaluat acuratețea CCTA pentru a detecta SCA la 1559 de pacienți cu dureri toracice acute (42% femei, vârsta medie 52 de ani, probabilitate scăzută până la intermediară de

SCA) (Tabelul 9-2). Rezultatele cumulate au confirmat excelenta valoare predictivă negativă (99,3%; 95% CI, 98,7% până la 99,6%), dar au confirmat și o valoare predictivă pozitivă scăzută (48,1%; 95% CI, 42,5% până la 53,8%) a prezenței stenozei de 50% pentru a identifica pacienții cu SCA în timpul spitalizării și indicele major de urmărire a evenimentelor cardiovasculare3. Prin urmare, absența CAD pe CCTA poate permite externarea imediată din spital (Figura 9-e3).

Cu toate acestea, studiile au demonstrat că simpla detectare a CAD obstructivă prin CCTA nu echivalează cu un diagnostic de SCA (Figura 9-4). În studiul ROMICAT, doar 20 din 34 de pacienți cu CAD obstructivă au fost diagnosticați clinic cu SCA.25 În studiul efectuat de Hollander și colegii, doar 7 din 54 de pacienți cu BC obstructivă prin CCTA au avut o stenoză confirmată prin angiografie coronariană invazivă (adică au fost supuși angiografiei invazive pe motive cardiovasculare majore sau predictive în zilele clinice scăzute). valoarea (35% până la 50%) a CAD obstructivă combinată cu prevalența scăzută a SCA (2% până la 8%) reprezintă o provocare majoră pentru gestionarea pacienților cu dureri toracice acute. Prin urmare, o constatare de 50% are o importanță similară cu o constatare care indică o probabilitate crescută pentru evenimente cardiovasculare viitoare și un indicator al unui SCA.

Studii randomizate de eficacitate comparativă ale angiografiei tomografice computerizate cardiace versus standard de îngrijire

Ca un pas următor, mai multe studii randomizate au măsurat eficacitatea CCTA atunci când a fost implementată în îngrijirea clinică (Tabelul 9-3).2-28-29 Aceste studii au fost studii de eficiență comparativă necontrolată, în care deciziile de îngrijire au fost luate de îngrijitori și, prin urmare, rezultatele reflectă tipare de practică obișnuită. Deși studiul CT-STAT a comparat

TABELUL 9-2 Detectarea sindromului coronarian acut pe baza angiografiei coronariene computerizate în studii observaționale

SCA, Sindrom coronarian acut; CAD, boala coronariană; DSCT, CT cu sursă duală; UR, secția de urgențe; IM, infarct miocardic; Sens, sensibilitate; Specific, specificitate; UA, angină instabilă.

*Examen CT cardiac orb, fără a afecta managementul.

FIGURA 9-e3 Pacient cu durere toracică acută. (A) scanare normală cu calciu fără contrast, (B) angiografie coronariană normală cu contrast și (C) funcție normală a ventriculului stâng (LV) global și regional. Acestea sunt constatări tipice la aproximativ 50% dintre pacienții cu durere toracică acută și evaluare inițială normală a departamentului de urgență, trimiși pentru angiografie coronariană tomografică computerizată. Efectuată pe scanere de vârf, expunerea la radiații poate

fi de până la 1,5 mSv, inclusiv funcția LV. Beneficiile includ cunoașterea imediată că pacientul nu are boală coronariană și o funcție normală a VS globală și regională; ambele constatări sunt asociate în mod independent cu un risc minim de eveniment cardiovascular în următorii 2 până la 5 ani.

Imagistica cardiacă pentru pacienții cu durere toracică acută în secția de urgențe

Pacienţi cu durere toracică acută, dar fără CAD cunoscute, semne ECG de ischemie sau troponină iniţială pozitivă

Evaluare pentru prezenţa, extinderea şi compoziţia CAD şi opţional pentru perfuzie şi funcţie de repaus, prin
contrast CTA îmbunătăţit*

Identificaţi anatomia coronariană cu risc ridicat; identificaţi leziunile care ar putea fi cauza durerii toracice şi, opţional,
validaţi acest lucru cu dovezi de corelare a deficitelor de perfuzie miocardică şi a anomaliilor de mişcare a peretelui

CTA normală, probabilitate scăzută de SCA, inclusiv fără CAD sau minim <40%

CAD moderată (40% - 70%)   CAD severă (>70%)

Fără alte teste

Verificaţi pentru afecţiuni noncoronare (revărsat pericardic) şi noncardiace, cum ar fi embolia pulmonară şi/sau disecţia aortică

Descărcare directă din ED după a doua troponină (<6 ore)

Pacienţii selectaţi pot avea nevoie de monitorizare pentru miocardită sau angină vasoactivă

Evaluaţi relevanţa funcţională a leziunilor definite anatomic* fie prin includerea evaluării funcţionale în CT pentru anomalii de mişcare a peretelui şi/sau deficite de perfuzie miocardică (dacă se doreşte), fie prin teste funcţionale secundare

Identificaţi dacă CAD este accidentală sau legată de simptome şi ajutaţi la definirea celui mai bun management medical

Utilizaţi informaţii complete despre troponină, ECG, simptome, anatomie şi funcţie pentru a determina dacă SCA este prezent

Pentru SCA determinaţi dacă revascularizarea coronariană sau
managementul medical este cel mai benefic

La cei fără SCA, optimizaţi terapia medicală preventivă ŞI adaptaţi terapia medicală la prezenţa şi amploarea CAD

* In viitor, testele de inalta sensibilitate la troponina pot permite o selectie imbunatatita a pacientilor pentru imagistica si un diagnostic imbunatatit al SCA.

^ Evaluarea dacă o leziune este semnificativă se poate face cu scanere de tehnologie de vârf care au o expunere suplimentară minimă la radiații sau, în viitor, prin aproximarea rezervei de flux fracționat.

FIGURA 9-4 Algoritm multimodal combinat bazat pe utilizarea angiografiei coronariene computer-tomografice (CCTA) pentru evaluarea durerii toracice acute.

SCA, Sindrom coronarian acut; CAD, boala coronariană; CTA, angiografie tomografică computerizată; ECG, electrocardiogramă; Urgențe, departamentul de urgențe.

Imagistica cardiacă pentru pacienții cu durere toracică acută în secția de urgențe

TABELUL 9-3 Studii de eficacitate comparativă randomizate contemporane

*SCA, Sindrom coronarian acut; CTA, angiografie tomografică computerizată; UR, secția de urgențe; ICA, angiografie coronariană invazivă; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore; IM, infarct miocardic; MPI, imagistica de perfuzie miocardică; SPECT, tomografie cu emisie de un singur foton; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic. *Obiectivul final primar al studiului.*

Reprezintă doar costuri ED.

*Index de spitalizare, inclusiv angiografii și intervenții.

Rezultate semnificative statistic cu caractere aldine.

CTA coronariană cu SPECT28, studiile ACRIN și ROMICAT II au comparat CTA cu SOC.2-29 Pacienții au fost înrolați predominant la centre academice din Statele Unite care au efectuat teste funcționale în regim de internare, dar care nu aveau un protocol de îngrijire accelerată. Cohortele de studiu au avut un risc scăzut (ACRIN, CT-STAT) sau scăzut până la mediu pentru SCA (ROMICAT II) și au reprezentat între 10% și 15% dintre pacienții care s-au prezentat cu durere toracică acută la SU.

Luate împreună, cele trei studii au avut peste 3000 de pacienți, iar analiza de urmărire a demonstrat că, pe baza rezultatelor CTA, nici un singur pacient nu a fost externat cu un diagnostic ratat de SCA. Studiul ACRIN a demonstrat în mod specific că CTA este sigură la pacienții cu risc scăzut, cu o rată a evenimentelor adverse de 0% la 30 de zile (95%, Ci 0% până la 0,57%; obiectivul principal). Un alt obiectiv al acestor studii a fost acela de a demonstra eficiența CTA în comparație cu SOC. Acest obiectiv a fost testat în primul rând în studiul ROMICAT II, care a demonstrat o reducere a duratei șederii, a internărilor în spital și a costului ED, în timp ce costurile generale ale spitalului au rămas similare cu SOC, determinate de o rată mai mare a angiografiei invazive și a revascularizărilor. Pe parcursul studiilor, pacienții randomizați la CTA au fost supuși mai des cateterism cardiac (8,4% față de 6,3%) și intervenție coronariană percutanată (4,6% față de 2,6%). Un accent major de siguranță al acestor studii a fost pe expunerea la radiații. Datele au demonstrat că CCTA a avut o expunere mai mică la radiații în comparație cu SPECT MPI, dar expunerea cumulativă la radiații a fost mai mare cu CTA, deoarece SOC a inclus testarea la efort sau nicio testare pentru până la 30% dintre pacienți. Din păcate, studiile nu au fost alimentate pentru a demonstra că ratele crescute de revascularizare au dus la rezultate clinice îmbunătățite. Cu toate acestea, dovezile furnizate de cele trei studii randomizate mari au stabilit CT cardiac ca o alternativă viabilă la testarea funcțională pentru triajul pacienților cu risc scăzut cu durere toracică acută.

Predicția rezultatului pe termen mediu

Mai multe studii au demonstrat că descoperirile CTA ale CAD neobstructive, CAD obstructive și anomalii regionale ale mișcării peretelui ventricular stâng identifică riscul crescut de evenimente cardiovasculare adverse viitoare (Tabelul 9-4).

Provocări la implementarea tomografiei computerizate cardiace în departamentul de urgență

Deși valoarea potențială diagnostică a CT cardiacă în ED pare evidentă, există obstacole practice care interferează cu implementarea pe scară largă. Sunt esențiale echipamente CT cu capacități suficiente de imagistică cardiacă (minim, un sistem cu 64 de secțiuni cu o singură sursă), tehnologi complet pregătiți și cititori CT cardiac cu experiență. Nu toți pacienții sunt eligibili pentru CCTA, inclusiv cei cu CAD cunoscut, aritmie cardiacă, tahicardie sau obezitate severă (de obicei indice de masă corporală > 40 kg/m2).

Angiografia CT este asociată cu riscuri cauzate de expunerea la radiații, deși dozele au scăzut substanțial în ultimul deceniu. Utilizarea substanțelor de contrast care conțin iod este contraindicată în cazuri de disfuncție renală sau alergii asociate. Orientările subliniază faptul că alegerea testului, indiferent dacă CT sau altă modalitate, ar trebui să se bazeze pe expertiza locală și pe caracteristicile individuale care afectează eligibilitatea.34 Tehnologia CT mai avansată, sistemele CT cu dublă sursă sau matricele de detectoare mai largi pot îmbunătăți calitatea imaginii la pacienții oarecum mai puțin adecvați. În prezent, puține centre au suficient personal cu experiență pentru a oferi CT cardiacă non-stop. Orientările privind practica CT cardiacă în UR specifică nevoile de certificare și menținere a certificării pentru centrele de imagistică, medicii de interpretare și personalul medical.35

Criterii de utilizare adecvate, orientări și rol clinic

Criteriile de utilizare adecvate ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 pentru tomografia computerizată cardiacă includ o secțiune despre utilizarea CCTA în durerea toracică acută. Ghidurile ACCF/AHA pentru managementul pacienților cu NSTEMI și angină pectorală instabilă, care au fost formulate înainte de finalizarea celor mai recente studii, nu oferă o recomandare specifică pentru utilizarea CCTA la pacienții cu durere toracică acută și suspectat de SCA.34

Pe baza experienței din studiile mari randomizate multicentrice, dovezile disponibile sugerează că utilizarea CCTA în contextul riscului scăzut și scăzut până la intermediar de SCA la pacienții cu durere toracică acută din ED poate avea un impact favorabil asupra managementului pacientului, în mare parte prin accelerarea eliberării directe a celor fără CAD. Aproximativ jumătate dintre pacienții studiați în cele trei studii randomizate nu au prezentat dovezi de CAD pe CCTA. Acest tip de pacient, fără CAD pe CCTA, poate fi externat în siguranță după CCTA, reducând astfel durata spitalizării și costul în acest subgrup. În plus, pacienții cu CAD neobstructivă minimă sunt, de asemenea, candidați pentru externarea precoce, cu aranjament de urmărire în ambulatoriu. Pe cealaltă parte a spectrului sunt pacienții cu stenoză coronariană clară. Acești pacienți necesită internare în spital, evaluare ulterioară și terapii îndrumate. O zonă de incertitudine implică pacienți cu ACTC nediagnostic sau cu dovezi de placă coronariană neneglijabilă, dar care nu au stenoză semnificativă. Acești pacienți necesită de obicei observație cu biomarkeri în serie și ECG și adesea un test de stres funcțional pentru evaluarea ischemiei. Un algoritm sugerat pentru a încorpora CCTA în gestionarea pacienților cu disfuncționalitate arterială cu probabilitate scăzută până la intermediară de SCA din cauza potențialelor descoperiri privind CCTA este prezentat în Figura 9-4.

Dincolo de lumenul coronarian: informații anatomice și funcționale

Există mai multe tehnici în dezvoltare activă care ar integra impactul funcțional potențial al CAD obstructivă, așa cum este detectat de CCTA, cu potențialul de a îmbunătăți acuratețea și eficiența CCTA la pacienții cu durere toracică acută, inclusiv evaluarea funcției ventriculare stângi globale și regionale,37 evaluarea perfuziei miocardice,38-39, analiza avansată a plăcii coronariene cu risc ridicat,40-40-424 analiza fracțională a plăcii coronariene (40-424

fracțională, rezerve fracționale, 40-44). 9-5 ilustrează natura complementară a informațiilor anatomice și funcționale (vezi și Figura 9-e4).

Imagistica de perfuzie miocardică

SPECT-MPI de repaus acut are o valoare predictivă ridicată pentru SCA în setarea ED. În mod similar, CCTA poate profita de faptul că la pacienții cu durere toracică acută, ischemia miocardică sau infarctul miocardic pot fi identificate la CTA de rutină ca hipoamplificare a miocardului în timpul repausului.45 În scopul evaluării precise a perfuziei miocardice prin CCTA, setul de date gros (10 mm), pe axa scurtă trebuie să fie vizualizat folosind o fereastră de contrast îngustă, folosind o fereastră îngustă. Prezența defectelor de intensificare miocardică în repaus la CTA are o sensibilitate și specificitate de aproximativ 90% pentru a identifica pacienții cu IM.39,46 Deși cicatricea miocardică cronică și hipoperfuzia acută prezintă ambele o îmbunătățire mai mică a contrastului la scanările CCTA, infarctul cronic poate fi adesea diferențiat prin subțierea peretelui sau valori mai mici de atenuare (sub 0 HU).

Mai important, o subanaliză de la ROMICAT I la 183 de pacienți a furnizat dovezi inițiale că CCTA cu perfuzie de repaus precoce oferă o valoare incrementală dincolo de CAD obstructivă pentru a detecta SCA (sensibilitatea pentru SCA a crescut de la 77% [95% CI, 59% la 90%] pentru CAD obstructiv la 90% [95% CI, 74%]% cu adaos de 95% [95% CI, 74]% cu 95% și 95% [P]). este neinferioară unei combinații de CCTA pentru anatomie și SPECT-MPI de stres pentru perfuzia miocardică pentru a discrimina ACS (aria sub curbă, 0,88 vs. 0,90; P = 0,64) folosind o marjă de non-inferioritate de 10%.47 Prin urmare, perfuzia miocardică în repaus prin CCTA oferă doar câteva cazuri importante de informații suplimentare (de exemplu, o ramură mică) un ACS pe CTA (Figura 9-6).

Tomografia computerizată coronariană Rezervă de flux fracționar derivată din angiografie

Severitatea hemodinamică a CAD poate fi estimată și prin calculul FFR din angiogramele CT folosind dinamica fluidelor computaționale.48 FFR derivat din CTA poate exclude CAD semnificativ hemodinamic cu mai multă încredere, cu o corelație cu măsurarea invazivă a FFR între 0,7 și 0,8.

Imagistica cardiacă pentru pacienții cu durere toracică acută în secția de urgențe

FIGURA 9-e4 (A) Un bărbat de 55 de ani care prezintă 10 minute de durere toracică acută. Examenul tridimensional, volumat, oferă o imagine de ansamblu asupra anatomiei coronariene. Videoclipul prezintă o anomalie coronariană cu artera circumflexă stângă (LCx) care provine dintr-un ostium comun cu artera coronară dreaptă. În plus, artera descendentă anterioară stângă (LAD) este oclusă proximal cu o primă ramură diagonală mare vizibilă din sistemul coronar stâng. (B) Zoom al ostiumului coronar drept cu LCx mai mic înfășurarea aortei. La aproximativ 2 cm după origine, există aproximativ 50% îngustare luminală a LCx (săgeată). (C) Vedere cu două camere, pe axa scurtă, cu o fereastră îngustă de „contrast", utilizată pentru a evalua diferențele în atenuarea țesutului miocardic. În peretele miocardic anterior și septal, există o zonă de atenuare scăzută delimitată brusc, reprezentând un deficit de perfuzie, care se potrivește cu zona cu risc de localizare a ocluziei subtotale a LAD.

(D) Anse cine axa scurtă: defectul de perfuzie a fost asociat cu o hipokinezie prin absența îngroșării peretelui în sistolă a pereților septali și anteriori. Pacientul a dezvoltat în cele din urmă o creștere a troponinei și creșteri ale ST. Acesta este un caz rar de infarct miocardic cu supradenivelarea ST la un pacient referit la teste diagnostice neinvazive. Cu toate acestea, cazul demonstrează sinergia evaluării anatomice, de perfuzie și a mișcării peretelui prin angiografia tomografică computerizată cardiacă. (E) Anse cine axa lungă: defectul de perfuzie a fost asociat cu o hipokinezie prin absența îngroșării peretelui în sistolă a pereților septali și anteriori. Un defect de umplere în apex sugerează formarea unui tromb apical.

Într-un studiu de 251 de pacienți, CTA-FFR a avut o sensibilitate de 84% și o specificitate de 86% pentru a detecta cu acuratețe pacienții FFR invazivi pozitivi și/sau negativi.43 Astfel, deși această tehnică nu a fost încă investigată la pacienții cu durere toracică acută, ar putea reduce nevoia de teste funcționale suplimentare sau angiografie invazivă. Cu toate acestea, algoritmii CTA-FFR disponibili în prezent necesită procesarea pe un computer puternic de la distanță, iar CTA-FFR la punctul de îngrijire cu un timp de procesare mai mic de 1 oră, așa cum este necesar pentru utilizarea ED, nu este încă disponibil.49

Imagistica calciului

Imagistica calciului în durerea toracică acută rămâne controversată. Deși absența calciului în durerea toracică acută cu risc scăzut indică o probabilitate scăzută de SCA și un prognostic general bun, doar o scanare coronariană negativă de calciu nu exclude complet SCA la pacienții cu dureri toracice.50

Caracteristici ale plăcii cu risc ridicat

O caracteristică unică a CTA coronariană este potențialul de a vizualiza și caracteriza în mod neinvaziv ateroscleroza coronariană.

placa, atât în leziunile stenotice, cât și în cele neobstructive. CTA poate clasifica compoziția plăcii ca fiind calcificată sau necalcificată. Mai important, CTA poate detecta caracteristici asociate cu instabilitatea plăcii, cum ar fi atenuarea scăzută (<30 HU), remodelarea vaselor exterioare, încărcarea totală mare a plăcii și calcificări pete (Figura 9-7) cu o bună corelație cu imagistica și histologie intravasculară. Într-o subanaliză a cohortei de studii ROMICAT II, prezența caracteristicilor plăcii cu risc ridicat pe CTA coronarian a crescut probabilitatea de SCA, independent de severitatea CAD angiografică și de evaluarea riscului clinic.40 Rolul acestor caracteristici ale plăcii în deciziile clinice individuale necesită investigații suplimentare.

Urgențele Cardiovasculare Noncoronare

Un avantaj al CCTA poate fi acela că pot fi diagnosticate alte afecțiuni care pun viața în pericol și care sunt diagnostice diferențiale în durerea toracică acută, inclusiv embolia

pulmonară, disecția aortică, pneumotoraxul și pericardita. De exemplu, la pacienții cu suspiciune de accident vascular cerebral, aorta toracică este fotografiată pentru a exclude disecția aortică. Imaginile non-gate pot sugera disecția aortică deoarece se văd artefacte de pulsaton. Gateing ECG rezolvă aceste artefacte (Figura 9-e5). În plus, la pacienții cu durere toracică acută pot fi descoperite mase sau tumori. Imaginile Cine pot demonstra morfologia și mișcarea tumorilor în timpul ciclului cardiac și pot contribui la diagnostice alternative (Figura 9-e6). O scanare CT toracică sincronizată cu ECG cu îmbunătățirea contrastului pulmonar și aortic poate exclude toate aceste condiții. Cu toate acestea, un protocol de excludere triplă nu este recomandat pentru

FIGURA 9-e5 Efectul porții electrocardiografice (ECG) asupra artefactelor de mișcare aortică. Un bărbat de 41 de ani cu debut brusc de greață, slăbiciune pe partea dreaptă și 4/10 dureri epigastrice și toracice. (A) Angiografia tomografică computerizată îmbunătățită cu contrast conform unui protocol de accident vascular cerebral. Achiziția de date non-gate, rezoluție temporală de 500 de milisecunde, acoperă arcul aortic. Defect de umplere semilună în aorta ascendentă (asterisc), care ar putea reprezenta lambouri de disecție. Aspectul pe două fețe și faptul că îmbunătățirea contrastului este similară între lumenul adevărat și cel fals este neobișnuit. Diagnosticul diferențial pentru această anomalie este disecția aortică versus artefactul de pulsație. (B) Angiografie cu tomografie computerizată cardiacă ECG cu rezoluție temporală de 75 de milisecunde. În aceeași locație, aorta are acum un aspect normal. (C) Imagine tridimensională a aortei toracice. (D) Imagine tridimensională a aortei abdominale. Expunerea la radiații a întregului examen a fost mai mică de 5 mSv; contrastul a fost de 60 ml. Disecția aortică a fost exclusă.

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

FIGURA 9-e6 (A) Un bărbat de 57 de ani care prezintă dificultăți în creștere și dureri în piept înjunghiate, precum și antecedente de tromboză venoasă profundă. O ecocardiogramă bidimensională în repaus demonstrează o structură subțire asemănătoare tulpinii care provine din septul interatrial în atriul drept. Diagnosticul diferențial include mixom atrial drept, tromb și tumoră malignă și/sau metastază. (B) Doppler bidimensional care demonstrează un flux de la atriul stâng la cel drept, sugerând un foramen oval patent (PFO). (C) Vedere corespunzătoare cu patru camere pe axa lungă într-o angiografie tomografică computerizată cu contrast care demonstrează golul din septul interatrial cu un jet de contrast din stânga în atriul drept. (D) Un unghi diferit demonstrează o masă suplimentară în apexul ventricularului drept. (E) Trombul atrial prolapsează prin PFO, care arată trombul în tranzit. (F) Tomografia cu emisie de pozitroni (stânga) și imagistica prin rezonanță magnetică (dreapta) care demonstrează infarctele cerebeloase și parietale drepte în concordanță cu un accident vascular cerebral bazat pe embolus paradoxal.

utilizarea de rutină în cazul suspectării SCA din cauza incidenței scăzute a urgențelor noncoronare, a complexității mai mari de scanare și a dozei mai mari de radiații și mediu de contrast.

Tomografia computerizată cardiacă în era testelor cu troponine de înaltă sensibilitate

Testele de înaltă sensibilitate pentru troponină (vezi capitolul 7) care permit detectarea mai sensibilă și mai devreme a MI52 au afectat profund gestionarea zilnică a pacienților cu durere toracică acută în Europa. Identificarea unui grup de pacienți cu risc scăzut prin teste noi de biomarkeri poate evita utilizarea imaginilor în acest grup selectat. Cu toate acestea, o provocare apare din faptul că mai mulți pacienți vor avea o troponină cu sensibilitate ridicată măsurabilă în absența bolii coronariene acute. Aplicarea CT cardiacă se poate dezvolta ca un mijloc eficient de a exclude CAD la pacienții cu creșteri minore ale troponinei. Lucrările inițiale au arătat că troponina de înaltă sensibilitate se corelează strâns cu prezența și extinderea CAD53, precum și cu prezența anomaliilor de perfuzie miocardică54 și sugerează că troponina inițială va permite o selecție îmbunătățită și mai eficientă a pacienților pentru testele diagnostice ulterioare. Odată cu disponibilitatea troponinei de înaltă sensibilitate și dezvoltarea aplicațiilor CT funcționale, rolul CT cardiac se poate trece, în viitor, de la un test de excludere pentru pacienții cu risc scăzut la o modalitate mai cuprinzătoare și potențial de ghidare a terapiei.

Imagistica prin REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ

Imagistica CMR a fost explorată doar într-o măsură limitată în cazul durerii toracice acute. Cu toate acestea, mai ales la pacienții cu CAD cunoscută sau cu MI anterioară, punctele forte

ale imagistică CMR, inclusiv capacitatea de a evalua cuprinzător morfologia cardiacă, funcția, perfuzia și în special caracterizarea țesuturilor fără expunere la radiații, sunt deosebit de atractive în acest context (vezi și Capitolul 33). Cu toate acestea, imagistica CMR este complexă și necesită expertiză tehnică substanțială pentru a asigura examinări de diagnosticare și interpretare de înaltă calitate.

În cazul durerii toracice acute, caracterizarea tisulară superbă a miocardului este cel mai atractiv aspect al CMR. Atributele cheie ale caracterizării țesutului miocardic includ capacitatea de a diferenția țesutul infarctat (folosind tehnica de amplificare tardivă cu gadoliniu) și miocardul ischemic (defect de perfuzie în repaus fără semne de infarct) de miocardul normal, pentru a diagnostica IM înainte de creșterea troponinei, pentru a diferenția între noi și vechi infarcte și pentru a determina infarctele vechi și noi, și pentru a determina prognosticul anterioară55. grup de pacienţi la care discriminarea infarctului nou versus vechi limitează utilitatea CCTA sau MPI.

Studii observaționale și studii de rezonanță magnetică cardiacă

Utilitatea CMR la pacienții cu evenimente anterioare care prezintă un posibil IM nou a fost inițial demonstrată de Kwong și colegii săi.56 În acest protocol de repaus, un studiu CMR anormal a fost definit fie printr-o anomalie regională a mișcării peretelui, fie printr-o zonă de intensificare tardivă a gadoliniului, cu sau fără defect de perfuzie potrivit. Dintre 161 de pacienți, dintre care 16% au avut un diagnostic final de SCA, imagistica CMR a avut o sensibilitate de 84% și o specificitate de 85% pentru detectarea SCA înainte de creșterea troponinei. Într-un studiu ulterior mai mic (n = 62), încorporarea imagistică CMR ponderată T2 a edemului miocardic a îmbunătățit specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și acuratețea generală pentru a diferenția ischemia regională acută sau infarctul de infarctele cronice în cadrul ED.57.

Au fost raportate mai multe studii relativ mici cu un singur centru de la centre cu o expertiză excelentă în achiziționarea și interpretarea CMR. Aceste studii randomizate și-au propus să definească valoarea CMR de stres la pacienții cu durere toracică în UR, efectuată ca parte a unui protocol de unitate de observație și au demonstrat că o astfel de strategie poate reduce costurile medii, determinate în primul rând de mai puține vizite la urgență cardiacă, spitalizări și cateterizări, posibil din cauza informațiilor CMR percepute inițial mai definitive58-6 de diagnosticare.

Deși dovezile disponibile sugerează că CMR poate fi utilă în gestionarea pacienților cu CAD cunoscută care prezintă suspectare de IM acut, provocările administrative, tehnice și logistice ale efectuării CMR sunt bariere în calea utilizării de rutină la pacienții cu durere toracică acută.

Identificarea cauzelor alternative pentru sindromul coronarian acut aparent

Vezi capitolul 33.

Criterii de utilizare adecvate, orientări și rol clinic

Criteriile de adecvare ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR din 2006 pentru imagistica CT cardiacă și CMR enumeră utilizarea imagistică CMR cu vasodilatator sau stres cu dobutamina ca fiind adecvată „incertă" la pacienţii ca urmare a durerii toracice acute, care în nomenclatura contemporană ar putea fi considerată „adecvată". Este important de remarcat faptul că practic toată literatura despre utilizarea CMR în acest context a apărut după ce documentul a fost pregătit.

DIRECȚII VITORIALE

Progresele tehnice în modalitățile existente pot încuraja evoluția continuă a modului în care este utilizată imagistica în cadrul ED. Pentru SPECT MPI, camerele de mare viteză și de înaltă eficiență sunt acum disponibile care permit imagini de înaltă calitate cu doze mai mici de radionuclizi, reducând expunerea la radiații și cu protocoale care sunt finalizate mai rapid. Într-un studiu observaţional pe mai mult de 1400 de pacienţi cu ED care au fost supuși CCTA sau teste de stres (cu ECG sau imagistică cu o cameră SPECT de înaltă eficiență), Duvall și colegii au raportat că proporţii similare de pacienţi au fost externaţi direct din ED cu oricare dintre strategiile de testare, dar grupul CCTA a avut o durată mai lungă de ședere, o expunere la doze efective la radiații mai mare și o eficiență mai mare a camerei SPECT. de imagistica „doar stresul", care, atunci când este combinată cu tehnici de corectare a atenuării pentru pacienţi selectaţi, reduce semnificativ timpul și doza pentru imagistica cu radionuclizi.62

Alte evoluții includ capacitatea de a imagina „memoria ischemică" prin identificarea anomaliilor metabolice care reflectă evenimentul ischemic anterior chiar și la multe ore după ce simptomele s-au rezolvat. Acidul beta-metil-p-[123I]-iodofenil-pentadecanoic (BMIPP) este un acid gras

care este preluat de miocard și nu este metabolizat semnificativ. Imagistica acestui agent, chiar și la 30 de ore după rezolvarea simptomelor durerii toracice, permite detectarea întârziată a miocardului ischemic, care apare ca un defect care reflectă metabolismul regional redus al acizilor grași. În practică, imagistica BMIPP la pacienții cu ED poate permite detectarea precisă a ischemiei miocardice atât timp cât în 30 de ore după rezolvarea durerii toracice.63 BMIPP nu a fost încă aprobat de Food and Drug Administration în acest scop din Statele Unite.

De asemenea, tehnologia pentru efectuarea CCTA continuă să evolueze. Într-un studiu inițial, Achenbach și colegii au raportat despre utilizarea unui nou mod de scanare de achiziție CT pentru a obține imagini CCTA de înaltă calitate, cu timpi de achiziție de aproximativ 4 minute și expuneri la radiații mai mici de 1 mSv64 Min și colegii au publicat o serie de rapoarte, inclusiv un studiu multicentric, care evaluează capacitatea imaginilor CT neinvazive asociate cu această tehnologie de a evalua o stenoză FR44. atenuează creșterea aparentă a cateterizărilor din aval care au fost observate în unele studii CCTA, permițând interogarea semnificației fiziologice a unei stenoze observate pe CCTA.

Astfel, tehnologiile implicate în imagistica pacienților în acest cadru continuă să evolueze către un mod mai personalizat de gestionare a pacienților, cântărind cu atenție ce test și ce informații de diagnostic pot afecta gestionarea fiecărui pacient în cel mai semnificativ mod. Este important să recunoaștem faptul că evaluarea tehnicilor de imagistică pentru pacienții cu disfuncționalitate arterială cu suspectare de SCA în studiile clinice a condus la stabilirea unui exemplu de evaluare riguroasă a tehnologiei pentru utilizare clinică, rezultând o bază de dovezi la nivel înalt care poate ajuta clinicienii să selecteze testul potrivit pentru pacientul potrivit.

REZUMAT

Imagistica, în special ecocardiografia și MPI, sunt bine stabilite în ghidarea triajului și gestionarea ulterioară a pacienților care prezintă durere toracică acută. Imagistica de stres în unitatea de observație a devenit o practică clinică obișnuită. CCTA și CMR extind oportunitățile de a imagine ateroscleroza coronariană și de a evalua miocardul salvabil. Din cauza prevalenței scăzute a SCA în rândul populației cu dureri toracice, metodele anatomice sunt atractive pentru evaluarea lor, mai ales dacă instrumentele aflate în prezent în investigație (funcția ventriculară stângă, perfuzia sau CTA-FFR) se dovedesc în cele din urmă că măresc substanțial valoarea predictivă pozitivă a imagisticii cardiace neinvazive. Imagistica care oferă caracterizarea țesutului miocardic este probabil să fie mai utilă la pacienții cu CAD cunoscută, deoarece majoritatea deciziilor de management necesită diferențierea infarctului vechi față de cel nou. În viitor, testarea integrată folosind atât teste CCTA, cât și teste de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate pot permite un triaj precoce și mai eficient prin selecția mai eficientă a pacienților care au nevoie de teste de diagnostic.

Referințe clasice

Achenbach S, et al.: Detection of coronary artery stenozes by contrast-enhanced, retrospective electrocardiographically-gated, multislice spiral computer computer tomography Circulation 103:25352538, 2001.

Agatston AS, et al.: Cuantificarea calciului arterei coronare utilizând tomografie computerizată ultrarapidă J Am Coll Cardiol 15:827-832, 1990.

Fesmire FM, et al.: Protocolul de evaluare a durerii toracice Erlanger: o experiență de un an cu monitorizare ECG în serie cu 12 derivații, măsurători de marker seric delta de două ore și testare selectivă de stres nuclear pentru a identifica și exclude sindroamele coronariene acute, Ann Emerg Med 40:584-594, 2002.

Hoffmann U, și colab.: Tomografia computerizată cu multidetector coronarian în evaluarea pacienților cu durere toracică acută, Circulation 114:2251-2260, 2006.

Kontos MC, și colab.: Valoarea imagistică a perfuziei sestamibi în repaus acut pentru evaluarea pacienților internați în departamentul de urgență cu dureri în piept, J Am Coll Cardiol 30:976-982, 1997.

Motoyama S, et al.: Caracteristicile angiografiei tomografice computerizate ale plăcilor aterosclerotice care au ca rezultat sindrom coronarian acut, J Am Coll Cardiol 54:49-57, 2009.

Referințe

Bhuiya FA, Pitts SR, McCaig LF: Vizite la departamentul de urgență pentru dureri în piept și dureri abdominale: Statele Unite, 1999-2008, NCHS Data Brief 1-8, 2010.

Litt HI, et al.: Angiografia CT pentru evacuarea în siguranță a pacienților cu posibile sindroame coronariene acute, NEngl J Med 366:1393-1403, 2012.

Roe MT, et al.: Profilul clinic și terapeutic al pacienților care se prezintă cu sindroame coronariene acute și care nu au boală coronariană semnificativă. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia cu Integrilin (PURSUIT) Investigators, Circulation 102:1101-1106, 2000.

Fishbein MC: Placa aterosclerotică vulnerabilă și instabilă, Cardiovasc Pathol 19:6-11, 2010.

Gibbons RJ, et al.: The quantification of infarct size, J Am Coll Cardiol 44:1533-1542, 2004.

Notghi A, Low CS: Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future, Br J Radiol 3:S229-236, 2011.84 Spec Nr.

Tatum JL, și colab.: Strategia cuprinzătoare pentru evaluarea și triajul pacientului cu durere toracică, Ann Emerg Med 29:116-125, 1997.

Udelson JE, et al.: Imagistica de perfuzie miocardică pentru evaluarea și triajul pacienților cu ischemie cardiacă acută suspectată: un studiu controlat randomizat, JAMA 288:2693-2700, 2002.

Hendel RC, et al.: Colegiul American de Cardiologie Fundația pentru Direcții Strategice de Calitate Grupul de lucru pentru criterii de adecvare, Colegiul American de Radiologie, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Radiologie. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația pentru calitatea direcțiilor strategice Grupul de lucru privind criteriile de adecvare, Colegiul American de Radiologie, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea Americană de Resonografie Cardiologică, Societatea Americană de Magnetic Cardiologie Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Radiologie Intervențională, J Am Coll Cardiol 48:1475-1497, 2006.

PriestVL, și colab.: Cost-eficacitatea tomografiei computerizate coronariene și imagistica de stres cardiac în departamentul de urgență: un model analitic de decizie care compară strategiile de diagnosticare pentru durerea toracică la pacienții cu risc scăzut de sindroame coronariene acute, J Am Coll Cardiol 4:549-556, 2011.

Labovitz AJ, și colab.: Ecografia cardiacă focalizată în contextul emergent: o declarație de consens a Societății Americane de Ecocardiografie și a Colegiului American al Medicilor de Urgență, J Am Soc Echocardiogr 23:1225-1230, 2010.

Stride E: Principii fizice ale microbulelor pentru imagistica cu ultrasunete și terapie, Cerebrovasc Dis 27 (Suppl 2):1-13, 2009.

Lepper W, et al.: Myocardial contrast echocardiography, Circulation 109:3132-3135, 2004.

Wei K: Ecocardiografie de contrast utilitar în departamentul de urgență, J Am Coll Cardiol 3:197203, 2010.

Grupul operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru Insuficiență Cardiacă din America, Societatea de Ritm Inimă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Cardiovasculară Magnetică, Douglas și Reson. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea pentru ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică de Îngrijire, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea pentru Resonansă Magnevasculară a Colegiului American de Endorsement Cardiovascular. Medici, J Am Coll Cardiol 57:1126-1166, 2011.

Fesmire FM, et al.: Protocolul de evaluare a durerii toracice Erlanger: o experiență de un an cu monitorizare ECG în serie cu 12 derivații, măsurători de marker seric delta de două ore și testare selectivă de stres nuclear pentru a identifica și exclude sindroamele coronariene acute, Ann Emerg Med 40:584-594, 2002.

Lim SH și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică de stres pentru evaluarea și triajul durerii toracice în departamentul de urgență: un studiu controlat randomizat, J Nucl Cardiol 20:1002-1012, 2013.

Bholasingh R, și colab.: Valoarea prognostică a ecocardiografiei de stres pre-descărcare de dobutamina la pacienții cu dureri toracice cu troponină cardiacă negativă, J Am Coll Cardiol 41:596-602, 2003.

Nucifora G, și colab.: Comparație între ecocardiografia precoce a stresului cu dobutamina și testele electrocardiografice de efort pentru managementul pacienților care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri în piept, Am J Cardiol 100:1068-1073, 2007.

Hendel RC, et al.: ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 elemente de date cheie și definiții pentru imagistica cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii grup de lucru privind standardele de date clinice (comitetul de redactare a standardelor de date pentru dezvoltarea imagistică cardiacă), 119:154-186, 2009.

Douglas PS, et al.: Fundația American College of Cardiology Criterii de adecvare Sarcina 1? Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American al Medicilor de Urgență, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară. ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 criterii de adecvare pentru ecocardiografia de stres: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația de Adecvare Criterii Task Force, Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American al Medicilor de Urgență, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Tomografie și Intervenție Cardiovasculară, Societatea de Tomografie și Cardiovasculară și Societatea pentru rezonanță magnetică cardiovasculară: aprobată de Societatea de Ritm Inimii și Societatea de Medicină Critical Care, Circulation 117:1478-1497, 2008.

Patel MR, și colab.: Randament diagnostic scăzut al angiografiei coronariene elective, N Engl J Med 362:886-895, 2010.

Schuetz GM, et al.: Meta-analiză: angiografia coronariană neinvazivă folosind tomografie computerizată versus imagistica prin rezonanță magnetică, Ann Intern Med 152:167-177, 2010.

Maurovich-HorvatP, și colab.: Metode de cuantificare și caracterizare a plăcii prin tomografie computerizată cardiacă J Cardiovasc Comput Tomogr 3 (Suppl 2): S91-98, 2009.

Hoffmann U, și colab.: Angiografie coronariană computerizată pentru triajul precoce al pacienților cu durere toracică acută: studiul ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction Using Computer Assisted Tomography), J Am Coll Cardiol 53:1642-1650, 2009.

Takakuwa KM, și colab.: O meta-analiză a rezultatelor angiografiei coronariene CT cu 64 de secțiuni pentru prezicerea evenimentelor cardiace adverse majore de 30 de zile la pacienții care prezintă simptome care sugerează sindromul coronarian acut, Acad Radiol 18:1522-1528, 2011.

HollanderJE, et al.: Angiografia tomografică computerizată coronariană pentru descărcarea rapidă a pacienților cu risc scăzut cu potențiale sindroame coronariene acute, Ann Emerg Med 53:295-304, 2009.

Goldstein JA, și colab.: Studiul CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment), J Am Coll Cardiol 58:1414-1422, 2011.

Hoffmann U, et al.: Investigators RI. Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută, N Engl J Med 367:299-308, 2012.

SchlettCL, și colab.: Valoarea prognostică a angiografiei CT pentru evenimentele cardiace adverse majore la pacienții cu durere toracică acută din departamentul de urgență: rezultatele pe 2 ani ale studiului Romicat, J Am Coll Cardiol 4:481-491, 2011.

Hollander JE, et al.: Rezultate de un an după angiografia tomografică computerizată coronariană pentru evaluarea pacienților din departamentul de urgență cu potențial sindrom coronarian acut, Acad Emerg Med 16:693-698, 2009.

SingerAJ și colab.: Utilizarea angiografiei computerizate coronariene pentru excluderea bolii coronariene la pacienții cu ED cu durere toracică cu risc scăzut până la mediu: o experiență de 1 an, Am JEmerg Med30:1706-1711,2012.

Christiaens L, și colab.: Impactul CT coronarian cu 64 de secțiuni asupra managementului pacienților care se prezintă cu durere toracică acută: rezultatele unui studiu prospectiv în două centre European Radiology 22:1050-1058, 2012.

Anderson jL, et al.: Membrii grupului de scriere, membrii grupului operativ ACCF/AHA. Actualizare concentrată ACCF/AHA din 2011, încorporată în ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă, grup de lucru privind ghidurile de practică, Circulation 123: e426-5719,.

Raff GL, și colab.: Comitetul pentru Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. Ghidurile SCCT privind utilizarea angiografiei tomografice computerizate coronariene pentru pacienții care se prezintă cu durere toracică acută la departamentul de urgență: un raport al Comitetului Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, J Cardiovasc Comput Tomogr 8:254-271, 2014.

Taylor AJ, și colab.: Fundația American College of Cardiology Criterii de utilizare adecvată Sarcina F, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Colegiul American de Radiologie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiovasculară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea pentru Resonance-Magnetic Cardiovascular.

ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 criterii de utilizare adecvate pentru tomografia computerizată cardiacă. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate al Fundației Colegiului American de Cardiologie, al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, al Colegiului American de Radiologie, al Asociației Americane a Inimii, al Societății Americane de Ecocardiografie, al Societății Americane de Cardiologie Nucleară, al Societății Nord-Americane pentru Imagistica Cardiovasculară, al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și al Societății de Circulație Magnetică. 122:e525-555, 2010.

Seneviratne SK, și colab.: Valoarea diagnostică incrementală a funcției ventriculare stângi regionale față de evaluarea coronariană prin tomografie computerizată cardiacă pentru detectarea sindromului coronarian acut la pacienții cu durere toracică acută: Din studiul ROMICAT, Circ Cardiovasc Imaging 3:375-383, 2010.

Bezerra HG, și colab.: Valoarea incrementală a perfuziei miocardice peste funcția ventriculară stângă regională și stenoza coronariană prin CT cardiac pentru detectarea sindroamelor coronariene acute la pacienții cu risc ridicat: o analiză de subgrup a studiului ROMICAT, Journal of Cardiovascular Computed Tomography 5:382-391, 2011.

Feuchtner GM, et al.: Evaluarea perfuziei CT miocardice la pacienții care se prezintă cu durere toracică acută la departamentul de urgență: comparație cu imagistica SPECT-perfuzie miocardică, Heart (British Cardiac Society) 98:1510-1517, 2012.

PuchnerSB, et al.: Placa cu risc ridicat detectată pe angiografia CT coronariană prezice sindroame coronariene acute independente de stenoza semnificativă în durerea toracică acută: rezultate din studiul ROMICAT-II, J Am Coll Cardiol 64:684-692, 2014.

Pflederer T, și colab.: Caracterizarea leziunilor vinovate în sindroamele coronariene acute folosind angiografia CT cu sursă dublă coronariană, Atherosclerosis 211:437-444, 2010.

Ferencik M, și colab.: Un scor de leziune coronariană bazat pe tomografie computerizată pentru a prezice sindromul coronarian acut în rândul pacienților cu durere toracică acută și stenoză coronariană semnificativă pe angiografia tomografică computerizată coronariană, Am J Cardiol 110:183-189, 2012.

Norgaard BL și colab.: Group NXTTS. Performanța diagnostică a rezervei de flux fracționat neinvaziv derivat din angiografia tomografică computerizată coronariană în boala coronariană suspectată: procesul NXT (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps), J Am Coll Cardiol 63:1145-1155, 2014.

Min JK, și colab.: Acuratețea diagnostică a rezervei de flux fracțional din angiografia CT anatomică, JAMA 308:1237-1245, 2012.

Pattanayak P, Bleumke DA: Caracterizarea țesuturilor miocardului: caracterizarea de ultimă oră prin rezonanță magnetică și imagistică prin tomografie computerizată, Radiol Clin North Am 53:413-423, 2015.

Schepis T, și colab.: Prevalența defectelor de perfuzie miocardică de prim pasaj detectate prin CT cu sursă duală îmbunătățită cu contrast la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, Eur Radiol 20:1607-1614, 2010.

Pursnani A, et al.: Perfuzie de tomografie computerizată miocardică în repaus precoce pentru depistarea sindromului coronarian acut la pacienții cu boală coronariană, C'irculation. Cardiovascular Imaging 8, 2015. e002404.

Taylor CA, Fonte TA, Min JK: Dinamica fluidelor computaționale aplicată tomografiei computerizate cardiace pentru cuantificarea neinvazivă a rezervei de flux fracționat: bază științifică, J Am Coll Cardiol 61:2233-2241, 2013.

Coenen A, și colab.: Rezervă fracțională de flux calculată din datele angiografiei CT neinvazive: performanța de diagnosticare a unui algoritm de dinamică fluidă computațională operată de clinician la fața locului, Radiology 274:674-683, 2015.

Pursnani A, et al.: Utilizarea scanării de calciu a arterei coronare dincolo de angiografia tomografică computerizată coronară în evaluarea departamentului de urgență pentru durerea toracică acută: studiul ROMICAT II, Circ Cardiovasc Imaging 8, 2015. pii: e002225.

Maurovich-Horvat P, și colab.: Evaluarea completă a plăcii prin angiografie CT coronariană, Nat Rev Cardiol 11:390-402, 2014.

Reichlin T, și colab.: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic cu teste de troponine cardiace sensibile, N Engl J Med 361:858-867, 2009.

Januzzi Jr JL, și colab.: Concentrații de troponină de înaltă sensibilitate la pacienții cu durere toracică acută evaluați cu tomografie computerizată cardiacă, Circulation 121:1227-1234, 2010.

Ahmed W, și colab.: Nivelul unic de hsTNT în repaus prezice un test de stres miocardic anormal la pacienții cu durere toracică acută cu troponină standard inițială normală, J Am Coll Cardiol 6:72-82, 2013.

Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY: Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance, Prog Cardiovasc Dis 54:191-203, 2011.

Kwong RY și colab.: Detecting acute coronary syndrome in the urgence service with cardiac magnetic resonance imaging, Circulation 107:531-537, 2003.

Cury RC, et al.: Rezonanța magnetică cardiacă cu imagistica ponderată t2 îmbunătățește detectarea pacienților cu sindrom coronarian acut în departamentul de urgență, Circulation 118:837-844, 2008.

Miller CD, et al.: Unitatea de observare a imagisticii CMR de stres din departamentul de urgență reduce costurile de îngrijire medicală de 1 an la pacienții cu durere toracică acută:

un studiu randomizat pentru comparație cu îngrijirea pacientului internat, J Am Coll Cardiol 4:862-870, 2011.

Miller CD, et al.: Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă de stres cu îngrijirea unității de observare reduce costul pentru pacienții cu durere toracică emergentă: un studiu randomizat, Ann Emerg Med 56:209-219, 2010. e202.

Miller CD, et al.: Testarea de stres imagistică dirijată de furnizor reduce cheltuielile de îngrijire a sănătății la pacienții cu risc scăzut de durere toracică care se prezintă la departamentul de urgență, Circ Cardiovasc Imaging 5:111-118, 2012.

Duvall WL, și colab.: O comparație a CTa coronarian și a testelor de stres folosind SPECT MPI de înaltă eficiență pentru evaluarea durerii toracice în departamentul de urgență, J Nucl Cardiol 21:305-318, 2014.

Duvall WL, și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică Tc-99m pentru stres într-o unitate de durere toracică a departamentului de urgență, J Emerg Med 42:642-650, 2012.

Yoshinaga K, și colab.: Imagistica memoriei ischemice folosind radiofarmaceutice metabolice: Prezentare generală a setărilor clinice și a investigațiilor în curs, Eur J Nucl Med Mol 41:384-393, 2014.

Achenbach S, și colab.: Angiografie coronariană tomografică computerizată cu o doză constantă sub 1 msv utilizând achiziție în spirală înaltă declanșată prospectiv de electrocardiogramă, Eur Heart J 31:340-346, 2010.

Tomografia cu coerență optică și alte proceduri de diagnosticare emergente pentru placa vulnerabilă

Ik-Kyung Jang și Daniel S. Ong

INTRODUCERE

Rezultatele după intervenția coronariană percutanată (ICP) s-au îmbunătățit semnificativ în ultimele decenii, în mare parte datorită platformelor mai noi de stent, tehnicilor de implantare mai bune și terapiei medicale adjuvante îmbunătățite. Cu toate acestea, riscul de evenimente cardiace recurente după PCI cu succes rămâne ridicat, iar locul vinovat pentru aceste evenimente diferă adesea de cel al procedurii index.1-2 Modelele tradiționale de risc clinic, cum ar fi scorul de risc Framingham, sunt utile pentru prezicerea riscului global de ateroscleroză și evenimente coronariene. Cu toate acestea, indicatorii de risc clinic nu oferă informații anatomice, iar parametrii angiografici au o acuratețe predictivă slabă în identificarea leziunilor specifice cu risc ridicat, responsabile de evenimente coronariene viitoare.3-4. Studiile angiografice timpurii au sugerat că leziunile vinovate pentru aceste evenimente recurente au fost adesea doar ușor stenotice la momentul angiografiei index, în timp ce majoritatea studiilor patologice cu evenimente cardiace acute au constatat că majoritatea pacienților cu evenimente acute fatale trombozele au apărut în locuri cu o încărcătură mare de placă și îngustare luminală severă.5 Prin urmare, o cantitate semnificativă de cercetări a fost dedicată explorării factorilor de risc pentru progresia plăcii individuale și tromboză. În acest capitol, explorăm conceptul de vulnerabilitate a plăcii, așa cum este introdus de studiile patologice (vezi capitolul 3) și contribuția imagistică

intravasculară, în special, tomografia cu coerență optică (OCT), la extinderea înțelegerii noastre asupra plăcilor vulnerabile și facilitarea identificării lor in vivo. Utilizarea tomografiei computerizate cardiace și a imagisticii prin rezonanță magnetică pentru a caracteriza compoziția plăcii în arterele mari este discutată în capitolul 9 și capitolul 33. Aplicațiile imagistică moleculară sunt abordate în capitolul 32.

DEFINIȚIA PLACEI VULNERABILE

Plăcile vulnerabile au fost definite ca fiind cele cu risc crescut de a evolua în leziuni vinovate, incluzând atât plăcile care sunt predispuse la provocarea de tromboză, cât și plăcile cu risc de progresie rapidă. Aceste studii au evidențiat trei modele principale observate în leziunile vinovate trombotice: ruptura plăcii, eroziunea plăcii și noduli calcificați. Plăcile rupte sunt cele mai frecvente, reprezentând aproximativ 60% din cazuri și sunt caracterizate prin ruperea capacului fibros cu tromb supraiacent care este în continuitate cu un nucleu necrotic subiacent. În schimb, plăcile erodate se găsesc în aproximativ 35% din cazuri și se caracterizează patologic prin tromb coronarian cu capac fibros intact. Căptușeala endotelială este de obicei absentă, expunând intima, care este compusă în principal din celule musculare netede și proteoglican. Nodulii calcifiați includ aproximativ 5% din cazuri și sunt identificați patologic prin ruperea capacului fibros și trombul care acoperă o placă calcifiată fracturată.7

Studiile patologice se limitează la identificarea retrospectivă a caracteristicilor predominante în plăcile vinovate, despre care se presupune că contribuie la vulnerabilitatea plăcii. Cu toate acestea, introducerea și dezvoltarea modalităților de imagistică intravasculară a permis studiul acestor caracteristici in vivo și prospectiv, iar studiile multiple au căutat să valideze și să extindă ipotezele vulnerabile ale plăcii generate de studiile patologice. Deși fiecare dintre modalitățile de imagistică intravasculară are avantaje și dezavantaje unice, acestea pot fi grupate în mod larg în modalități care furnizează în principal informații anatomice sau compoziționale, cum ar fi OCT, ultrasunete intravasculare (IVUS), spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS) și imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară (IV-MRI) și modalități care furnizează informații mecanice și funcționale, elografia sau biomecanica, elografia funcțională. palpografie și imagistica cu fluorescență în infraroșu apropiat (NIRF). În plus, unele modalități care oferă în primul rând informații anatomice pot facilita indirect evaluarea funcțională; de exemplu, identificarea macrofagelor poate servi ca un marker al inflamației locale. Cu toate acestea, niciuna dintre aceste modalități imagistice nu oferă în mod independent informații fiziologice despre hemodinamica coronariană, care este mai bine evaluată cu tehnici precum rezerva fracționată de flux (vezi capitolul 17).

EVALUAREA INTRAVASCULARĂ A ANATOMIEI SAU A COMPOZIȚIEI PLACEI CORONARE

Tomografie cu coerență optică

OCT este o modalitate de imagistică intravasculară de înaltă rezoluție care permite caracterizarea detaliată a morfologiei plăcii in vivo.8 Într-o manieră analogă cu utilizarea

undelor sonore în ultrasonografie, tehnologia OCT măsoară magnitudinea și întârzierea în timp a undelor luminoase retroîmprăștiate pentru a produce imagini asemănătoare unei „biopsii optice” cu rezoluție de 15 până la 20 g. Aceasta reprezintă o îmbunătățire de 10 ori a rezoluției în comparație cu IVUS și a permis diferențierea in vivo a plăcilor fibroase, lipidice și calcifice (Figura 10-1). În plus, OCT poate fi utilizat în detectarea trombului intraluminal și identificarea rupturii plăcii, a eroziunii plăcii și a nodulilor calcificați (Figura 10-2). Definițiile OCT pentru aceste mecanisme de tromboză se bazează pe definițiile patologice, cu ușoare modificări pentru a ține cont de posibilitatea ca trombul luminal să se dizolve sau embolizeze distal, împiedicând identificarea acestuia pe imagistica in vivo. Ruptura plăcii este identificată la imagistica OCT ca placă lipidă cu discontinuitate a capacului fibros și formarea de cavități în interiorul plăcii. Deoarece căptușeala endotelială coronariană rămâne sub rezoluția imagistică OCT, eroziunea plăcii definită de OCT este confirmată de prezența unui tromb atașat deasupra unei plăci intacte și vizualizate. Eroziunea probabilă a plăcii este identificată prin trombul atașat în absența plăcii subiacente sau a lipidelor superficiale învecinate sau a calciului, sau dacă există o neregularitate luminală a locului vinovat fără un tromb atașat. Nodulii calcificați apar pe imagistica OCT ca locuri cu ruptură a capacului fibros și placă subiacentă caracterizată prin calcificare proeminentă, calciu superficial și calciu semnificativ adiacent leziunii.9

Rezoluția înaltă a imagisticii OCT a permis identificarea multor caracteristici sugerate de studiile patologice pentru a fi asociate cu vulnerabilitatea plăcii. Din cauza prevalenței mari a rupturii plăcii ca mecanism de bază pentru formarea trombului coronarian, caracteristicile și factorii de risc asociați cu vulnerabilitatea plăcii pentru ruptură sunt cele mai frecvent studiate și, prin urmare, sunt cel mai bine înțelese. Aceste caracteristici includ bazine mari de lipide extracelulare, capace fibroase subțiri, mici calcificări, acumulare de macrofage, microcanale și cristale de colesterol (Figura 10-3). Cu toate acestea, aceste caracteristici pot diferi de caracteristicile și factorii de risc asociați cu eroziunea plăcii și nodulii calcificați.

Bazine de lipide extracelulare

Studiile de autopsie au identificat miezuri lipidice mari ca o caracteristică comună a plăcilor vinovate la pacienții cu moarte coronariană subită. La imagistica OCT, lipidele apar ca o zonă omogenă cu intensitate scăzută a semnalului (întuneric) și atenuare mare a semnalului (umbrire semnificativă), în contrast cu țesutul fibros care apare ca o zonă omogenă cu intensitate mare a semnalului (luminos) și atenuare scăzută a semnalului (fără umbrire semnificativă). Plăcile bogate în lipide sunt definite ca cele cu un arc lipidic de mai mult de 90 de grade la imagistica în secțiune transversală (vezi Figura 10-3A). Studiile OCT au arătat că plăcile bogate în lipide sunt mai răspândite în leziunile vinovate ale pacienților cu prezentări acute instabile, cum ar fi infarctul miocardic cu supradenivelare ST (STEMI) sau IM fără supradenivelare ST (NSTEMI) comparativ cu cei care prezintă angină pectorală stabilă (SAP). Într-un studiu pe 53 de pacienți cu 69 de plăci nevinovate (<50% stenoză luminală la angiografie), fondurile de lipide identificate prin OCT au fost semnificativ mai

prevalente în leziunile care au progresat la urmărirea angiografică efectuată între 6 și 9 luni mai târziu, comparativ cu leziunile care nu au progresat (100% vs. 61%; P = 1).

Fibroaterom cu capac subțire

Se presupune că fibroateromul cu capac subțire (TCFA) reprezintă leziunea precursor vulnerabil pentru ruperea plăcii datorită similitudinii lor morfologice (vezi și capitolul 3). La examenul patologic, cele mai multe plăci coronare rupte au capace fibroase care măsoară mai puțin de 65 gm și, prin urmare, acest prag a fost utilizat pentru a defini fibroateromul cu capac gros versus subțire. Contrastul puternic al aspectului dintre lipide și țesutul fibros la imagistica OCT, cuplat cu rezoluția sa ridicată, o fac o modalitate ideală de imagistică intravasculară pentru măsurarea grosimii capacului fibros, identificând astfel TCFA (vezi Figura 10-3B). Mai multe studii OCT au arătat o prevalență mai mare a TCFA la locurile vinovate la pacienții cu manifestări clinice acute sau instabile, comparativ cu cei cu SAP12 inițial; plăcile nevinovate cu TCFA sunt mai probabil să prezinte progresie la urmărirea angiografică decât cele fără TCFA.11 Mai mult, s-a demonstrat că terapia cu statine crește grosimea capacului fibros, sugerând că unul dintre mecanismele care stau la baza beneficiului clinic al statinelor este stabilizarea plăcilor vulnerabile de TCFA (Figura 10-4).13-14.

Calcificări

Scorul de calciu al arterei coronare, evaluat prin tomografia computerizată cardiacă, s-a dovedit a se corela cu sarcina aterosclerotică totală și cu riscul de evenimente viitoare.15 Cu toate acestea, modelele biomecanice și studiile patologice sugerează că modelul de calcifiere vasculară poate fi un determinant mai important al vulnerabilității plăcii locale decât încărcătura totală de calciu. intensitate cu atenuare scăzută a semnalului și o graniță de demarcație ascuțită. Depunerile de calciu pete sunt definite ca mici calcificări cu un arc <90 de grade la imagistica în secțiune transversală (vezi Figura 10-3C). Spre deosebire de semnalele ultrasunete, care sunt foarte atenuate de calciu, undele luminoase utilizate în imagistica OCT sunt capabile să pătrundă în calciu, permițând astfel o caracterizare mai detaliată a depozitelor de calciu și o mai bună vizualizare a structurilor adânci la aceste depozite decât este posibilă cu IVUS. Într-un studiu pe 189 de pacienți cu boală coronariană cărora li s-a efectuat imagistica OCT a leziunilor vinovate, numărul de depozite de calciu pete a fost semnificativ mai mare la pacienții care prezentau IM acut și angină instabilă (UA) comparativ cu cei care prezentau SAP. În plus, aceste depozite de calciu au fost mai superficiale ca localizare în grupurile MI și UA decât în grupurile SAP. Deși toate leziunile imagistice din acest studiu au fost leziuni vinovate, ruptura plăcii ca mecanism de bază a corelat pozitiv cu numărul de depozite de calciu pete și invers cu numărul de depozite mari de calciu.17 Luate împreună, aceste rezultate susțin ipoteza mecanicistă conform căreia micile calcificări pot crește vulnerabilitatea plăcii la ruptură.18

FIGURA 10-1 (A) O femeie de 80 de ani s-a prezentat cu infarct miocardic cu denivelarea ST și, după ce a fost supusă trombectomiei, a fost supusă tomografiei cu coerență optică a arterei circumflexe stângi vinovate. Vederea longitudinală (panoul din mijloc) ilustrează imagini de tragere înapoi a unui segment de 54 mm al vasului, cu vasul distal orientat spre stânga și vasul proximal orientat spre dreapta. Cateterul OCT în sine (săgeata punctată în panoul din mijloc) trece prin centrul imaginii longitudinale. Imaginile în secțiune transversală (1 la 8) corespund diferitelor puncte de-a lungul vederii longitudinale (linii punctate orizontale). Asteriscurile din fiecare imagine în secțiune transversală denotă un artefact de umbră a firului de ghidare. Secțiunea transversală cea mai distală (1) arată structura în trei straturi a unui segment de arteră coronară normală. O ramură laterală mică poate fi observată atât pe imaginea în secțiune transversală (săgeata în 2}, cât și în vederea longitudinală (săgeata în panoul din mijloc). Imaginile în secțiune transversală dezvăluie o placă ruptă cu ruptură a capacului fibros și formarea de cavități (săgeata 5) și multiple caracteristici asociate cu vulnerabilitatea plăcii, inclusiv acumularea de macrofage (săgeata în 3), tromb intracoronar, tromb cu plăci bogate în săgeată fibroasă (săgeată în 4). 6), microcanale (săgeți în 7\ calciu neregulat (săgeată în 8) și cristale de colesterol (săgeată punctată în 8). (B) Caracterizarea plăcii folosind tomografie cu coerență optică. (1) Imagine tomografică cu coerență optică în secțiune transversală a unei artere coronare normale cu o structură în trei straturi, (corespunzătoare) (intima) (inferioară) mediană). țesutul (săgețile) apare ca o zonă omogenă cu intensitate mare a semnalului și atenuare scăzută a semnalului (3) Lipidul (săgețile) apare ca o zonă omogenă cu intensitate scăzută a semnalului și atenuare mare a semnalului. (4) Calciul (săgeata) apare ca o zonă eterogenă de intensitate a semnalului mare și scăzută, cu atenuare scăzută a semnalului și o graniță de demarcație ascuțită. Asteriscurile indică un artefact de umbră a firului de ghidare.

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

Tromb

Ruperea plăcii

B

C

Eroziunea plăcii

Nodul calcificat

D

FIGURA 10-2 Evaluarea sindromului coronarian acut folosind tomografie cu coerență optică. (A) Trombul (săgeata) este identificat ca o masă proeminentă atașată de peretele arterial. (B) Ruptura plăcii este identificată ca placă lipidică cu

discontinuitate a capacului fibros (săgeată) și formarea de cavități în interiorul plăcii. (C) Eroziunea plăcii este confirmată de prezența unui tromb atașat (săgețile) deasupra unei plăci intacte și vizualizate. (D) Nodulul calcificat apare pe tomografia cu coerență optică ca un loc cu perturbare a capacului fibros (săgeată punctată) și placă subiacentă caracterizată prin calcificare proeminentă, calciu superficial și calciu semnificativ adiacent leziunii (săgeți). Asteriscurile indică un artefact de umbră a firului de ghidare. (Adaptat de la Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al: Diagnosticul in vivo al eroziunii plăcii și al nodulului calcificat la pacienții cu sindrom coronarian acut prin tomografie intravasculară de coerență optică. J Am Coll Cardiol 62:1748-1758,2013.)

Macrofage/Pete luminoase

Inflamația joacă un rol important în dezvoltarea aterosclerozei. Studiile patologice sugerează că macrofagele pot promova și vulnerabilitatea plăcii, deoarece s-a demonstrat că macrofagele încărcate cu lipide produc în mod constitutiv enzime care degradează matricea extracelulară (vezi capitolul 3).19 Acumulările de macrofage au fost identificate în imagistica OCT ca o serie lineară de puncte bogate în semnal (luminoase) cu atenuare mare a semnalului (vezi Figura 3D). Tehnica originală folosită pentru a identifica în mod obiectiv macrofagele pe imaginile OCT, numită „deviație standard normalizată", a fost recent pusă sub semnul întrebării din cauza unor probleme metodologice.20 Ca răspuns, a fost dezvoltat un nou algoritm pentru a identifica mai obiectiv punctele luminoase într-o imagine OCT, corectând diferențele de intensitate a semnalului cauzate de adâncimea țesutului, distanța de la cateter și raportul semnal-zgomot. Într-un studiu de validare patologică, punctele luminoase OCT identificate folosind acest algoritm au fost slab specifice pentru macrofage, care au fost prezente în doar 57% din regiunile luminoase pozitive. În schimb, punctele luminoase OCT au fost corelate cu interfața componentelor plăcii cu diferiți indici optici de refracție, incluzând nu numai macrofage, ci și crăpături de colesterol din nucleele necrotice și interfețele dintre țesutul fibros vechi și nou, calciu și țesut lipidic sau fibros, capac fibros și bazine lipidice sau neovascularizare și medii. În plus, nu toate acumulările de macrofage identificate histologic au fost vizibile pe imagistica OCT ca pete luminoase, care pot fi legate de diferențele în proprietățile de retroîmprăștiere ale diferitelor tipuri de macrofage prezente (de exemplu, macrofage Ml vs. M2). Prin urmare, densitatea punctelor luminoase OCT poate reflecta mai mult complexitatea plăcii decât acumularea specifică de macrofage.21

Placă bogată în lipide

O

Fibroaterom cu capac subțire

B

Calciu pete

C

Macrofage

D

E

Microcanale

Cristale de colesterol

F

FIGURA 10-3 Caracteristicile plăcii vulnerabile identificate utilizând tomografia cu coerență optică. (A) Plăcile bogate în lipide sunt definite ca cele cu un arc lipidic de peste 90 de grade (săgeți). (B) Fibroateromul cu capac subțire este identificat ca o placă bogată în lipide, cu un capac fibros care măsoară mai puțin de 65 ^m (săgeată). (C) Depunerile de calciu pete sunt definite ca mici calcificări cu un arc <90 de grade (săgeți). (D) Macrofagele și/sau punctele luminoase apar ca o serie liniară de puncte bogate în semnal (luminoase) cu atenuare mare a semnalului (săgeți). (E) Microcanalele și/sau neovascularizarea sunt identificate ca mici găuri negre sau tuburi (săgeți) care măsoară 50 până la 300 ^ m în diametru și care se întind pe cel puțin trei cadre transversale consecutive la imagistica de retragere. (F) Cristalele de colesterol apar ca structuri subțiri, lineare, bogate în semnal, cu atenuare scăzută a semnalului (săgeți). Asteriscurile indică un artefact de umbră a firului de ghidare.

FIGURA 10-4 Secțiuni transversale de tomografie cu coerență optică potrivire ale unei plăci bogate în lipide la (A) inițial și (B) urmărire de 12 luni la un pacient care a primit 20 mg/zi de atorvastatină, care arată îngroșarea capacului fibros (săgeți). (De la Komukai K, Kubo T, Kitabata H și colab.: Efectul terapiei cu atorvastatină asupra grosimii capacului fibros în placa de ateroscleroză coronariană, evaluată prin tomografie cu coerență optică: studiul EASY-FIT. J Am Coll Cardiol 64:2207-2217, 2014.)

Microcanale/Neovascularizare

Din punct de vedere mecanic, se crede că dezvoltarea microcanalelor (neovascularizare) în cadrul unei plăci facilitează infiltrarea celulelor inflamatorii și formarea miezului necrotic. Acești factori, împreună cu un risc mai mare de hemoragie intraplacă, pot contribui la o progresie mai rapidă a plăcii. La imagistica OCT, microcanalele sunt identificate ca mici găuri negre sau tuburi care măsoară 50 până la 300 gm în diametru și se întind pe cel puțin trei cadre transversale consecutive la imagistica de retragere (vezi Figura 10-3E). Într-un studiu (n = 53), microcanalele identificate OCT au fost mai răspândite în plăcile nevinovate care au prezentat progresie la angiografia de urmărire decât cele fără progresie (77% vs. 14%; P <.01).11 Într-un alt studiu OCT, printre leziunile vinovate la pacienții cu UA, plăcile cu microcanale aveau arcuri semnificativ mai subțiri, lipii mai subțiri și lipi mai lungi și lipi fibroase mai mari. o prevalență mai mare a TCFA decât cele fără microcanale.22 S-a demonstrat că plăcile cu microcanale răspund mai puțin favorabil la terapia cu statine în ceea ce privește îngroșarea capacului fibros în comparație cu plăcile fără microcanale, în ciuda reducerilor comparabile ale nivelurilor de colesterol seric.23 Mai mult decât atât, microcanalele identificate de OCT au fost, de asemenea, asociate cu endofuncția coronariană. Într-un studiu efectuat pe pacienți (n = 40) cu boală coronariană precoce, testarea funcției endoteliale cu acetilcolină a evidențiat o funcție semnificativ mai proastă în segmentele cu microcanale în comparație cu segmentele fără microcanale. În plus, segmentele cu atât microcanale identificate de OCT, cât și acumulare de macrofage au avut o disfuncție endotelială și mai severă, în comparație cu segmentele cu doar microcanale sau numai cu acumulare de macrofage. Autorii au speculat că a existat un efect incremental al inflamației și al neovascularizării intimale asupra aterogenezei, în care neovascularizarea intimală a crescut fluxul sanguin al peretelui vascular și a facilitat pătrunderea celulelor inflamatorii în placa în curs de dezvoltare și a activat macrofagele pentru a promova angiogeneza suplimentară și recrutarea suplimentară a macrofagelor.24

Cristale de colesterol

Conținutul de cristale de colesterol s-a dovedit în studiile patologice a fi un predictor independent al formării trombilor și al evenimentelor clinice. Se presupune că extinderea volumului în timpul cristalizării colesterolului provoacă perturbarea și perforarea țesutului fibros vecin, contribuind astfel la vulnerabilitatea plăcii la ruptură.25 La imagistica OCT, cristalele de colesterol apar ca structuri subțiri, lineare, bogate în semnal, cu atenuare scăzută a semnalului (vezi Figura 10-3F). vulnerabilitatea plăcii, prezența cristalelor de colesterol identificate de OCT a fost asociată cu o prevalență mai mare a altor caracteristici vulnerabile ale plăcii, inclusiv placa bogată în lipide, calcificări neregulate și microcanale.26

Limitările tomografiei cu coerență optică

Una dintre limitările imagistică OCT este necesitatea de a face imagini printr-un câmp fără sânge, care se realizează prin spălarea vasului cu lactat Ringer, soluție salină sau contrast în timpul imagistică de retragere. Deși îmbunătățirile în viteza de achiziție a imaginii au eliminat necesitatea ocluziei balonului proximal în timpul acestui proces, rămâne totuși dificil să se evalueze leziunile ostiale folosind OCT din cauza artefactelor de imagine create de sângele rezidual în lumenul vasului ostial. În plus, adâncimea de penetrare a țesutului imagistică OCT este limitată la aproximativ 3 mm, în comparație cu adâncimea de 8 până la 10 mm a imagistică IVUS. Adâncimea de penetrare este importantă pentru evaluarea încărcării plăcii și a remodelării arteriale, deoarece acești parametri necesită măsurarea zonei vaselor delimitate de membrana elastică externă (vezi Capitolul 3). Suprafața plăcii este calculată ca diferența dintre zonele vaselor și lumenului, iar sarcina plăcii este calculată ca proporție din suprafața vasului compusă din placă. În plus, direcția și gradul de remodelare arterială este determinată prin compararea zonei delimitate de membrana elastică externă la locul vinovat cu cea a segmentelor de vas de referință. Din cauza penetrării limitate a semnalului OCT și a atenuării acestuia de către lipide, OCT nu a fost utilizat anterior pentru a evalua încărcarea plăcii sau remodelarea. Cu toate acestea, un studiu recent a explorat fezabilitatea măsurării suprafeței vasului folosind imagistica OCT a plăcilor excentrice bogate în lipide, utilizând porțiunea circumferinței vasului care este vizibilă pentru a extrapola conturul vasului rămas care nu este clar identificat din cauza adâncimii excesive sau a umbririi de către lipidele supraiacente.27

Ecografia intravasculară

IVUS este o modalitate mai veche și, prin urmare, o modalitate de imagistică pe bază de cateter mai studiată și disponibilă pe scară largă decât OCT. Deși IVUS produce imagini cu rezoluție semnificativ mai mică în comparație cu OCT, nu necesită curățarea sângelui din lumen și, prin urmare, poate fi utilizat pentru a evalua segmentele coronare ostiale. În plus, IVUS rămâne cea mai robustă modalitate de imagistică intravasculară pentru evaluarea încărcării plăcii și a remodelării arteriale.

La IVUS la scară de gri, regiunile plăcilor echolucente au fost corelate cu prezența unui miez bogat în lipide, iar combinația de echolucență și atenuare a semnalului ridicat în absența

calciului strălucitor a fost definită ca „placă atenuată”. Pe lângă remodelarea pozitivă, prezența plăcii atenuate este asociată cu o vulnerabilitate crescută a plăcii28-30 Mai mult, calcificările sunt ușor identificate la imagistica IVUS ca structuri luminoase, bogate în semnal, cu atenuare mare a semnalului, iar prezența depozitelor mici de „calciu pete” a fost mai frecvent identificată la pacienții cu prezentații coronariene instabile în comparație cu cei cu SAP.

Rezoluția spațială a imagistică IVUS la scară de gri este de 100 până la 200 gm, ceea ce este insuficient pentru evaluarea TCFA,

macrofage, microcanale sau cristale de colesterol. Pentru a facilita evaluarea mai detaliată a plăcii, au fost dezvoltați algoritmi pentru a efectua analiza spectrală a semnalului brut de retrodifuziune cu radiofrecvență IVUS, transformând aceste informații într-o reprezentare codificată în culori a compoziției plăcii. Cea mai utilizată metodă este histologia virtuală (VH)-IVUS, care prezintă țesutul fibros ca verde, țesutul fibrogras ca verde deschis, miezul necrotic ca roșu și calciul dens ca alb (Figura 10-5). TCFA identificate de VH-IVUS au fost definite ca plăci bogate în miez necrotic (>10%), fără țesut fibros suprajac evident și cu volumul plăcii > 40% observat pe cel puțin trei cadre consecutive.31

În studiul reper PROSPECT, 697 de pacienți cu sindrom coronarian acut (SCA) au suferit angiografie coronariană cu trei vase, IVUS în scară de gri și imagistică VH-IVUS după PCI. Evenimentele cardiace adverse majore (MACE) ulterioare au fost înregistrate pe o perioadă de urmărire mediană de 3,4 ani, iar aceste evenimente au fost adjudecate ca fiind legate fie de leziunea vinovată tratată inițial, fie de o leziune nevinovată netratată. Rata cumulativă de MACE pe 3 ani a fost de 20,4%, aproximativ o jumătate fiind legată de leziunea inițială vinovată și jumătate legată de o leziune inițial nevinovată. Interesant, nicio variabilă angiografică nu a fost puternic asociată cu evenimentele ulterioare. Mai degrabă, predictorii independenți ai MACE-urilor nevinovate legate de leziuni au fost prezența TCFA de către VH-IVUS, încărcarea plăcii > 70% și o zonă minimă a lumenului <4,0 mm2 (Figura 10-6).32 Aceste constatări au fost confirmate de studiile VIVA și ATHEROREMO-IVUS, care au inclus prospectiv atât pacienți A, cât și, respectiv, SCS58170. cazuri.33,34

IVUS a fost, de asemenea, utilizat pentru a studia efectele terapiei cu statine asupra morfologiei și compoziției plăcii. Tratamentul cu o statină de mare intensitate a fost asociat cu regresia plăcii, măsurată folosind imagistica IVUS serială la scară de gri, ca o scădere a volumului procentual de aterom, care este proporția din peretele vasului ocupat de placa aterosclerotică.35 Mai mult, terapia cu statine de mare intensitate a fost asociată și cu o creștere a calcificării plăcii în timp, sugerând, de asemenea, că stabilizarea petei poate duce la coagularea plăcii. calcificări în calcificări mai mari care conferă mai puțină vulnerabilitate pentru ruperea plăcii.36 Imagistica serială VH-IVUS a fost efectuată la un subgrup de 71 de pacienți cu boală coronariană stabilă neobstructivă înrolați în studiul SATURN, dezvăluind că regresia plăcii cu terapia cu statine de mare intensitate a fost asociată cu o scădere a volumului țesutului fibro-gras și creșterea volumului țesuturilor fibrograse și a volumului țesuturilor dense de calciu. 103 pacienți cu STEMI care au fost tratați cu o statină de mare intensitate, imagistică serială VH-IVUS efectuate la momentul inițial și 13 luni de urmărire

au arătat în mod similar o creștere în timp a volumului procentual compus din calciu dens. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio schimbare semnificativă în proporția componentelor tisulare bogate în lipide (nucleu fibrogras sau necrotic) sau a numărului de TCFA identificate cu VH-IVUS.38

Spectroscopie în infraroșu apropiat

NIRS este o modalitate de imagistică optică care analizează spectrele de absorbție ale unei probe de țesut pentru a determina compoziția sa chimică. Pentru imagistica intracoronariană, a fost pe scară largă

Raportul pericolului de leziune (95% Cl) Valoarea P

Prevalență (%)

folosit pentru a identifica colesterolul din miezul lipidic, ilustrând localizarea și intensitatea acestuia într-o „chemogramă" și permițând identificarea plăcilor bogate în lipide.39 Plăcile bogate în lipide identificate prin NIRS s-au dovedit a fi mai frecvente în plăcile vinovate ale pacienților cu SCA decât la cei cu SAP540.

În studiul prospectiv ATHEROREMO-NIRS, la 203 de pacienți cărora li s-a efectuat angiografie coronariană pentru SCA sau SAP li s-a efectuat imagistică NIRS în segmentul proximal al unei artere coronare nevinovate cu mai mult de 50% stenoză angiografică. Un scor al indicelui de încărcare a nucleului lipidic (LCBI) a fost calculat pe baza fracției de pixeli din chimiogramă cu o probabilitate mare pentru prezența unui nucleu lipidic, iar scorul LCBI median a fost utilizat pentru a clasifica plăcile individuale în grupuri LCBI ridicate versus scăzute. Pe parcursul unui an de urmărire, incidența cumulativă a obiectivului primar (deces, SCA nonfatal, accident vascular cerebral și revascularizare coronariană neplanificată, exclusiv evenimentele legate de leziunea vinovată la angiografia index) a fost de 10,4% în întreaga populație de studiu și de patru ori mai mare în grupul cu LCBI mare comparativ cu grupul cu LCBI scăzut (=164,70%; .003). LCBI, boala arterială periferică și antecedentele de accident vascular cerebral au fost singurii predictori ai obiectivului primar. Deși acest studiu a susținut un rol pentru imagistica NIRS în furnizarea de informații de prognostic, este important de remarcat limitările sale în ceea ce privește identificarea și caracterizarea plăcii vulnerabile. Imagistica NIRS a fost efectuată numai în segmentul proximal al unui singur vas nevinovat și, deși studiul a fost prospectiv, evenimentele adverse nu au fost neapărat atribuite segmentului imagine.41

Imagistica NIRS a fost, de asemenea, utilizată pentru a evalua terapia cu statine. În studiul prospectiv YELLOW, 87 de pacienți cu boală coronariană multivasală, incluzând cel puțin o leziune nevinovată sever obstructivă (rezervă fracțională de flux <0,80), au fost randomizați pentru continuarea terapiei standard de îngrijire hipolipemiantă sau terapie intensivă cu statine cu rosuvastatina 40 mg/zi. Imagistica NIRS serială a fost

efectuat la momentul inițial și după 7 săptămâni de terapie. LCBI a scăzut semnificativ în grupul cu terapie intensivă cu statine, în timp ce nu a existat o schimbare semnificativă în

grupul cu terapie standard. Deși acest studiu pilot sugerează că terapia intensivă cu statine poate reduce rapid conținutul lipidic al leziunilor obstructive, nu au putut fi detectate diferențe semnificative în ceea ce privește obiectivele clinice între grupurile de terapie standard și intensivă din cauza numărului scăzut de evenimente adverse și a perioadei scurte de urmărire.42

Limitările notabile ale imagistică NIRS includ evaluarea exclusivă a conținutului de lipide, lipsa unui prag clar LCBI care să poată fi utilizat pentru a discrimina leziunile cu risc ridicat față de cele cu risc scăzut, lipsa de informații despre profunzimea lipidelor detectate și necesitatea unei alte modalități de imagistică pentru a furniza informații structurale vasculare complementare pe care să se suprapună chemograma NIRS-7-fig. Un sistem de imagistică combinat NIRS-IVUS și cateter sunt deja disponibile comercial43, iar un sistem combinat NIRS-OCT este în curs de dezvoltare.44

angioscopia

Angioscopia coronariană utilizează un cateter cu fibră optică și o sursă de lumină pentru a facilita vizualizarea directă a culorii și morfologiei suprafeței endoluminale. Trombii intraluminali și perturbarea intimală pot fi evaluate cu ușurință, iar acoperirea strutului neointimal poate fi evaluată în segmentele coronare stentate. Angioscopia a fost studiată pentru utilitatea sa potențială în identificarea plăcilor vulnerabile, deoarece culoarea suprafeței endoluminale care acoperă o placă poate oferi informații indirecte despre compoziția acesteia. Studiile au corelat colorația galbenă cu un bazin lipidic subiacent acoperit de un capac fibros subțire și o colorare albă cu plăci fibroase sau un bazin lipidic acoperit de un capac fibros gros.45

Limitarea majoră a utilizării angioscopiei în evaluarea vulnerabilității plăcii este limitarea acesteia la

evaluarea morfologiei suprafeței. Caracterizarea detaliată a plăcii sau evaluarea încărcării plăcii și a remodelării arteriale nu sunt posibile. Limitările suplimentare ale acestei tehnici includ necesitatea ocluziei cu balon proximal pentru a crea un câmp fără sânge și natura subiectivă a gradării colorării plăcii, deși au fost propuse tehnici de spălare continuă care nu necesită ocluzia vaselor proximale și metode colorimetrice cantitative.46

Imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară

RMN-ul convențional ar putea fi un instrument puternic în evaluarea vulnerabilității plăcii, deoarece permite caracterizarea detaliată a țesuturilor moi și poate permite evaluarea atât anatomică, cât și funcțională. Cu toate acestea, utilitatea sa pentru caracterizarea plăcilor coronare este limitată semnificativ de mișcarea cardiacă și respiratorie, precum și de localizarea profundă a arterelor. Bobinele detectoare intravasculare au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți raportul semnal-zgomot la nivelul peretelui coronarian, crescând astfel rezoluția spațială. În studiile preliminare care au folosit probe de autopsie umane și modele de iepure in vivo, combinația dintre un scaner RMN extern și un detector MR intravascular a permis măsurarea precisă a grosimii capacului fibros al plăcii vasculare.47 Limitările

acestei tehnici includ problema teoretică de siguranță pentru încălzirea vasculară locală cu utilizarea bobinelor detectorului intravascular și impracticabilitatea acesteia pentru utilizarea în timpul scanării cardiace MRI de rutină necesită un scaner cardiac extern.

A fost dezvoltată o sondă IV-RMN autonomă care integrează magneții, bobinele detectorilor și electronicele în vârful cateterului, care apoi nu necesită un scaner extern. Autodifuzia moleculelor de apă este analizată în două zone separate (o zonă superficială de 100-^m și o zonă mai adâncă de 100 până la 250-^m) într-un sector de 60 de grade al peretelui arterial pentru a determina indicele fracției lipidice (LFI) al fiecărei zone. Achiziția datelor durează 51 de secunde pentru fiecare sector, iar sonda este rotită manual pentru a interoga sectoare suplimentare pentru o evaluare mai circumferențială. Leziunile cu fracțiune lipidică crescută în zona superficială în comparație cu zona mai profundă au fost corelate cu TCFA.48 LFI poate fi, de asemenea, utilizat pentru a clasifica plăcile ca fibroase (<30% LFI), intermediare (31% până la 55% LFI) sau bogate în lipide (>55% LFI). Cu toate acestea, pentru a elimina artefactele de mișcare și pentru a îmbunătăți rezoluția imaginii, sonda RMN autonomă trebuie să fie stabilizată pe peretele arterial prin umflarea unui balon parțial ocluziv vizavi de bobina detector pentru a se opune sondei peste segmentul arterial în cauză. Această sondă a fost testată într-un studiu de fezabilitate first-in-man pe 28 de pacienți, iar 10 pacienți (36%) au avut modificări electrocardiografice tranzitorii în timpul umflarii balonului lateral, deși nu au existat MACE pe parcursul a 30 de zile de urmărire.49 Limitările importante ale tehnicii actuale includ potențialul pentru punctele moarte din cauza naturii imprecise a rotației manuale limitate a sondei de vizualizare și a analizei în grad de interogare.

EVALUAREA INTRAVASCULARĂ A ACTIVITĂȚII FUNCȚIONALE SAU A BIOMECANICII

Termografie

Inflamația joacă un rol critic în dezvoltarea aterosclerozei și destabilizarea leziunilor coronariene. Termografia intracoronariană a fost dezvoltată în jurul ipotezelor că temperatura plăcii poate servi ca un marker pentru inflamația locală și că detectarea eterogenității termice poate oferi, prin urmare, o evaluare funcțională a vulnerabilității plăcii. Studiile au arătat o corelație între temperatura măsurată, densitatea macrofagelor și markerii inflamatori sistemici. În plus, într-un studiu care a explorat diferența de temperatură dintre plăci și segmentele de vase sănătoase la pacienți individuali, eterogenitatea termică a fost prezentă la 67% dintre pacienții cu IM acut, 40% dintre pacienții cu angină instabilă și 20% dintre pacienții cu SAP, în comparație cu 0% dintre subiecții de control50.

Limitările acestei tehnici includ o suprapunere semnificativă a gradului de eterogenitate termică între pacienții cu prezentații instabile versus stabile, ceea ce face dificilă identificarea unui parametru termic prin care să se identifice plăcile vulnerabile sau „fierbinte”. În plus, din cauza efectelor de răcire ale fluxului sanguin, perturbările fluxului sanguin sau presiunii pot confunda măsurătorile eterogenității termice în vasele aterosclerotice. În cele din urmă, unele tehnici de măsurare a temperaturii necesită contact

direct între senzorul termic și peretele vasului, introducând riscul potențial de traumatizare a unei plăci vulnerabile predispuse la rupere. Alte tehnici de măsurare a temperaturii folosesc tehnologia infraroșu pentru a măsura temperatura fără a intra în contact cu peretele vasului, deși aceste sisteme măsoară temperatura sângelui în lumen, mai degrabă decât placa arterială și/sau peretele însuși.50

Elastografie/Palpografie

Mecanica plăcii poate fi utilă în evaluarea vulnerabilității plăcii, deoarece zonele mai moi ale țesutului ar trebui să se deformeze într-un grad mai mare ca răspuns la presiunea crescută decât zonele mai dure ale țesutului. Tensiunea mecanică și deformarea locală a țesutului pot fi evaluate prin analiza semnalelor IVUS cu radiofrecvență înregistrate la două intraluminale diferite.

TABELUL 10-1 Comparația modalităților de imagistică intravasculară pentru detectarea caracteristicilor vulnerabile ale plăcii

GS-IVUS, ultrasonografie intravasculară la scară de gri; IV-RMN, imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară; NIRF, fluorescență în infraroșu apropiat; NIRS, spectroscopie în infraroșu apropiat; OCT, tomografie cu coerență optică; TCFA, fibroaterom cu capac subțire; VH-IVUS, ultrasonografie intravasculară de histologie virtuală.

enbe|da|qejau|n/\ joj sajnpasojj spsoubeig buibjaiug Jaqio pue Aqdejboiuoi eauejaqoj |espdo

presiunile și utilizarea acestor date pentru a deriva hărți de deformare pentru zonele predispuse la ruptură din cadrul unei plăci (elastografie) sau la limita luminală (palpografie).51 Plăcile foarte distensibile detectate prin această tehnică au fost corelate cu plăcile galbene angioscopice, iar o prevalență semnificativ mai mare a plăcilor deformabile a fost demonstrată la pacienții cu acele prezentări instabile în comparație cu SAP52.

Fluorescență în infraroșu apropiat

NIRF intravascular este o tehnică nouă care utilizează imagistica moleculară pentru a evalua procese moleculare specifice dintr-un vas. Evaluarea funcțională a inflamației, angiogenezei și apoptozei este promițătoare în identificarea și studiul vulnerabilității plăcii. Activitatea cistein-proteazei a fost investigată ca măsură a inflamației la modelele de iepure folosind un cateter de imagistică NIRF intravascular și un agent molecular care, atunci când este scindat de proteazele cisteină, generează fluorescență. Activitatea crescută a cistein-proteazei a fost demonstrată în ateroscleroză și în contextul leziunii vasculare după implantarea stentului.53 Important, imagistica NIRF oferă doar informații funcționale, care pot fi localizate numai atunci când sunt co-înregistrate cu informații anatomice și/sau structurale

complementare obținute cu IVUS sau OCT. NIRF-IVUS și NIRF-OCT cu două modalități au fost dezvoltate și sunt în curs de investigare.54-55

POTENȚIALUL DE VIITOR

Modalitățile imagistice intravasculare discutate în acest capitol sunt unice prin capacitatea lor de a identifica diferite caracteristici asociate cu vulnerabilitatea plăcii (Tabelul 10-1), iar cateterele imagistice cu modalități combinate reprezintă o zonă promițătoare pentru investigarea și dezvoltarea viitoare. Un cateter imagistic combinat OCT-IVUS a fost testat în probe coronariene ex vivo, valorificând rezoluția înaltă a imagisticii OCT și penetrarea mai profundă a țesuturilor imagistice IVUS.56 Deoarece unele modalități de imagistică intravasculară oferă informații anatomice și compoziționale, în timp ce altele oferă informații despre activitatea funcțională a plăcii sau biomecanica, catetere hibride, instrumente complementare de identificare, ar putea facilita identificarea mai mare a acestor instrumente de identificare vulnerabile. sensibilitate și specificitate.

Deși segmentele coronare stentate nu au fost incluse în mod tradițional ca plăci potențiale vulnerabile, mecanismele și factorii de risc care stau la baza restenozei în stent și trombozei stentului pot fi similare cu cele care conduc la progresia rapidă a plăcii și tromboza în arterele coronare de novo. Imagistica intravasculară, și în special, OCT, a fost parte integrantă a studiului stenturilor și complicațiilor aferente acestora și multe caracteristici vulnerabile ale plăcii au fost identificate în leziunile neoaterosclerotice din stenturile coronariene.57

Limitări ale evaluării vulnerabilității plăcilor

Deși imagistica intravasculară a avansat în mod semnificativ înțelegerea plăcilor vulnerabile, mecanismele care stau la baza evenimentelor coronariene acute și efectul terapiei medicamentoase asupra bolii aterosclerotice, sunt necesare cercetări suplimentare înainte ca aceste informații să poată fi utilizate în luarea deciziilor clinice. O limitare semnificativă a aplicabilității clinice a acestor tehnici este prevalența ridicată a caracteristicilor sau modelelor vulnerabile detectate de imagistica intravasculară în comparație cu momentul și frecvența evenimentelor ulterioare. Parametrii acționabili clinic rămân evazivi, deoarece doar o parte din plăcile vulnerabile identificate vor progresa pentru a forma trombi prin ruptură, eroziune sau noduli calcificați. Mai mult, acele evenimente trombotice pot fi parțial sau complet ocluzive, precum și simptomatice sau silențioase clinic. Un concept important în studiul vulnerabilității plăcii individuale este că nu este singurul determinant al evenimentelor clinice, deoarece nu ține cont de vulnerabilitatea pacientului sau a vasului. De exemplu, o placă vulnerabilă se poate rupe, dar dimensiunea și amploarea formării asociate a trombului pot fi influențate de factori legați de pacient, cum ar fi inflamația sistemică și hipercoagulabilitatea. În plus, un tromb mic ar putea fi ocluziv dacă lumenul rezidual al vasului de la locul vinovat este foarte stenotic sau doar parțial ocluziv și, posibil, silențios clinic dacă lumenul locului vinovat rămâne suficient de mare.

Accentul pus pe vulnerabilitatea leziunilor individuale a fost criticat în favoarea reorientării atenției noastre către evaluarea riscului legat de sarcina generală a aterosclerozei.58 Evaluarea izolată a vulnerabilității placii locale fără luarea în considerare a contextului clinic general riscă cu siguranță „să pierdem pădurea pentru copaci”. Prin urmare, investigațiile viitoare ar trebui să integreze evaluarea caracteristicilor vulnerabile ale plăcii prin imagistica intravasculară cu o evaluare a caracteristicilor vulnerabile ale pacientului, inclusiv factorii de risc clinic, inflamația sistemică și hipercoagulabilitatea. În plus, din cauza naturii invazive a imagisticii intravasculare, utilitatea sa clinică viitoare va necesita dovezi din studii prospective de istorie naturală, fără de care va fi imposibil să se stabilească dacă tratamentul farmacologic sau bazat pe dispozitiv al plăcilor vulnerabile poate îmbunătăți rezultatele clinice într-o manieră rentabilă.59 Din aceste motive, în prezent, nu folosim imagistica intravasculară pentru vulnerabilitatea clinică a plăcii.

REZUMAT

Aproximativ jumătate din evenimentele recurente la pacienții cu SCA sunt legate de o leziune inițial nevinovată. Imagistica intravasculară ne-a avansat în înțelegerea mecanismelor care stau la baza evenimentelor coronariene și a conceptului de placă vulnerabilă. Rezoluția înaltă a imagisticii OCT o face un instrument robust pentru identificarea caracteristicilor anatomice microscopice asociate cu vulnerabilitatea plăcii, deși are o utilizare limitată în evaluarea poverii plăcii, remodelarea arterială și activitatea funcțională a plăcii sau biomecanica. Prezența TCFA prin VH-IVUS, încărcarea plăcii > 70% și o zonă minimă a lumenului <4,0 mm2 evaluată folosind IVUS la scară de gri sunt predictori independenți ai evenimentelor viitoare legate de leziunile inițial nevinovate. Cateterele imagistice hibride sunt în curs de dezvoltare pentru a profita de informațiile complementare oferite de diferite modalități de imagistică intravasculară și există un număr tot mai mare de date imagistice intravasculare care oferă o nouă perspectivă asupra dezvoltării și riscului asociat de leziuni neoaterosclerotice în segmentele coronare stentate.

Referințe clasice

Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B și colab.: Caracterizarea in vivo a plăcii de ateroscleroză coronariană prin utilizarea tomografiei cu coerență optică, Circulation 111(12):1551—1555, 2005.

Schaar JA, Muller JE, Falk E și colab.: Terminologie pentru plăcile de artere coronare cu risc ridicat și vulnerabile. Raportul unei întâlniri privind placa vulnerabilă, 17 și 18 iunie 2003, Santorini, Grecia, Eur Heart J 25:1077-1082, 2004.

Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD: Patologia plăcii vulnerabile, J Am Coll Cardiol 47(8 Suppl):C13-18, 2006.

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lecții de la moartea subită coronariană: o schemă de clasificare morfologică cuprinzătoare pentru leziunile aterosclerotice, Arterioscler Thromb Vasc Biol 20(5):1262-1275, 2000.

Referințe

Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA și colab.: Detectarea plăcii aterosclerotice cu risc ridicat: raport al Grupului de lucru NHLBI privind starea actuală și direcțiile viitoare, JACC Cardiovasc Imaging 5(9):941-955, 2012.

Bortnick AE, Epps KC, Selzer F și colab.: Urmărirea de cinci ani a pacienților tratați pentru boală coronariană în fața unei sarcini în creștere a comorbidității și a complexității bolii (din Registrul dinamic NHLBI), Am J Cardiol 113(4):573-579, 2014.

Bourantas CV, Garcia-Garcia HM, Farooq V, et al.: Caracteristicile clinice și angiografice ale pacienților susceptibili de a avea plăci vulnerabile: analiză din studiul PROSPECT, JACC Cardiovasc Imaging 6(12):1263-1272, 2013.

Chan KH, Ng MK: Există un rol pentru angiografia coronariană în depistarea precoce a plăcii vulnerabile? Int J Cardiol 164(3):262-266, 2013.

Fishbein MC: Placa aterosclerotică vulnerabilă și instabilă, Cardiovasc Pathol 19(1):6-11, 2010.

Naghavi M, Libby P, Falk E, et al.: De la placa vulnerabilă la pacient vulnerabil: un apel pentru noi definiții și strategii de evaluare a riscurilor: partea I, Circulation 108(14):1664-1672, 2003.

Arbab-Zadeh A, Nakano M,Virmani R,Fuster V: Acute coronary events, Circulation 125(9):1147-1156, 2012.

Tearney GJ, Regar E, Akasaka T și colab.: Standarde de consens pentru achiziția, măsurarea și raportarea studiilor de tomografie de coerență optică intravasculară: un raport de la Grupul Internațional de Lucru pentru Standardizarea și Validarea Tomografiei de Coerență Optică Intravasculară, J Am Coll Cardiol 59(12):1058-101072,.

Jia H, Abtahian F, Aguirre AD și colab.: Diagnosticul in vivo al eroziunii plăcii și al nodulului calcificat la pacienții cu sindrom coronarian acut prin tomografie intravasculară de coerență optică, J Am Coll Cardiol 62(19):1748-1758, 2013.

Abtahian F, Jang IK: Tomografia cu coerență optică: elemente de bază, aplicație curentă și potențial viitor, Curr Opin Pharmacol 12(5):583-591, 2012.

Uemura S, Ishigami K, Soeda T și colab.: Fibroateromul cu capac subțire și descoperirile de microcanal în tomografia cu coerență optică se corelează cu progresia ulterioară a plăcilor de ateromat coronarian, Eur Heart J 33(1):78-85, 2012.

Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V: OCT pentru identificarea plăcii vulnerabile în sindromul coronarian acut, JACC Cardiovasc Imaging 8(2):198-209, 2015.

Takarada S, Imanishi T, Kubo T și colab.: Efectul terapiei cu statine asupra grosimii capacului fibros coronarian la pacienții cu sindrom coronarian acut: evaluare prin studiu de tomografie de coerență optică, Atherosclerosis 202(2):491-497, 2009.

Komukai K, Kubo T, Kitabata H și colab.: Efectul terapiei cu atorvastatină asupra grosimii capacului fibros în placa aterosclerotică coronariană, evaluată prin tomografie cu coerență optică: studiul EASY-FIT, J Am Coll Cardiol 64(21):2207-2217, 2014.

Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ: Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limits, and future directions, Atherosclerosis 239(1):109-117, 2015.

Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R: A progresat înțelegerea noastră despre calcificarea în ateroscleroza coronariană umană? Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(4):724-736, 2014.

Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S și colab.: Depozitele coronariene superficiale și pete de calciu în leziunile coronariene vinovate ale sindromului coronarian acut, determinate de tomografia cu coerență optică. Am J Cardiol 112(1):34-40, 2013.

Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, Aikawa E, Cardoso L, Weinbaum S: Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries, Proc Natl Acad Sci USA 110(26):10741-10746, 2013.

Medbury HJ, Williams H, Fletcher JP: Semnificația clinică a fenotipurilor macrofagelor în bolile cardiovasculare, Clin Transl Med 3(1):63, 2014.

Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL și colab.: Cuantificarea conținutului de macrofage în plăcile aterosclerotice prin tomografie cu coerență optică, Circulation 107(1):113-119, 2003.

Phipps JE, Vela D, Hoyt T și colab.: Macrofage și puncte luminoase OCT intravasculare: un studiu cantitativ, JACC Cardiovasc Imaging 8(1):63-72, 2015.

Tian J, Hou J, Xing L și colab.: Semnificația neovascularizării intraplacă pentru vulnerabilitate: studiu de tomografie cu coerență optică, Heart 98(20):1504-1509, 2012.

Tian J, Hou J, Xing L și colab.: Neovascularizarea prezice răspunsul la terapia cu statine? Studiu de tomografie de coerență optică, Int J Cardiol 158:469-470, 2012.

Choi BJ, Matsuo Y, Aoki T și colab.: Disfuncția endotelială coronariană este asociată cu inflamația și proliferarea vaselor vasorum la pacienții cu ateroscleroză precoce, Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(11):2473-2477, 2014.

Abela GS, Aziz K, Vedre A, Pathak DR, Talbott JD, Dejong J: Efectul cristalelor de colesterol asupra plăcilor și intimei în arterele pacienților cu sindroame coronariene și cerebrovasculare acute, Am J Cardiol 103(7):959-968, 2009.

Nakamura S, Inami S, Murai K și colab.: Relația dintre cristalele de colesterol și caracteristicile leziunilor vinovate la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu de tomografie cu coerență optică, Clin Res Cardiol 103:1015-1021, 2014.

Kubo T, Yamano T, Liu Y și colab.: Fezabilitatea tomografiei coronariene optice în măsurarea cantitativă a arterelor coronare cu placă bogată în lipide, Circ J 79(3):600-606, 2015.

Fujii K, Hao H, Ohyanagi M, Masuyama T: Imagistica intracoronară pentru detectarea plăcii vulnerabile, Circ J 77(3):588-595, 2013.

HongYJ, Jeong MH, Choi YH, et al.: Remodelarea pozitivă este asociată cu componentele vulnerabile ale plăcii coronariene, indiferent de prezentarea clinică: histologie virtuală-analiza cu ultrasunete intravasculare, Int J Cardiol 167(3):871-876, 2013.

Wu X, Maehara A, Mintz GS și colab.: Analiza cu ultrasunete intravasculare de histologie virtuală a plăcilor atenuate non-culprit detectate prin ultrasunete intravasculare în tonuri de gri la pacienții cu sindroame coronariene acute, Am J Cardiol 105(1):48-53, 2010.

Kato K, Yasutake M, Yonetsu T și colab.: Modalităţi de imagistică intracoronară pentru plăcile vulnerabile, J Nippon MedSch 78(6):340-351, 2011.

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene, N Engl J Med 364(3):226-235, 2011.

Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al.: Asociere între constatările IVUS și rezultatele adverse la pacienții cu boală coronariană: studiul VIVA (VH-IVUS în ateroscleroza vulnerabilă), JACC Cardiovasc Imaging 4(8):894-901, 2011.

Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP și colab.: Detectarea in vivo a plăcilor coronariene cu risc ridicat prin ultrasunete intravasculare cu radiofrecvență și rezultat cardiovascular: rezultate ale studiului ATHEROREMO-IVUS, Eur Heart J 35(10):639-647, 2014.

Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ și colab.: Efectul a două regimuri intensive de statine asupra progresiei bolii coronariene, N Engl J Med 365(22):2078-2087, 2011.

Puri R, Nicholls SJ, Shao M și colab.: Impactul statinelor asupra calcificării coronariene în serie în timpul progresiei și regresiei ateromului, J Am Coll Cardiol 65(13):1273-1282, 2015.

Puri R, Libby P, Nissen SE și colab.: Efectele pe termen lung ale terapiei cu statine maximal intensive asupra modificărilor compoziției ateromului coronarian: perspective de la SATURN, Eur Heart J Cardiovasc Imaging 15(4):380-388, 2014.

Raber L, Taniwaki M, Zaugg S și colab.: Efectul terapiei cu statine de înaltă intensitate asupra aterosclerozei în arterele coronariene non-infarct-related (IBIS-4): un studiu de ultrasonografie intravasculară în serie, Eur Heart J 36(8):490-500, 2015.

Jaguszewski M, Klingenberg R, Landmesser U: Imagistica prin spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS) intracoronar pentru detectarea conținutului de lipide al plăcilor coronariene: experiență actuală și perspective viitoare, Curr Cardiovasc Imaging Rep 6:426-430, 2013.

Madder RD, Smith JL, Dixon SR, Goldstein JA: Compoziția leziunilor țintă prin spectroscopie în infraroșu apropiat la pacienții cu sindrom coronarian acut versus angină stabilă, Circ Cardiovasc Interv 5(1):55-61, 2012.

Oemrawsingh RM, Cheng JM, Garcia-Garcia HM și colab.: Spectroscopia în infraroșu apropiat prezice rezultatul cardiovascular la pacienții cu boală coronariană, J Am Coll Cardiol 64(23):2510-2518, 2014.

Kini AS, Baber U, Kovacic JC și colab.: Modificări ale conținutului de lipide ai plăcii după terapia intensivă pe termen scurt față de terapia standard cu statine: studiul YELLOW (reducerea plăcii galbene prin terapie agresivă de scădere a lipidelor), J Am Coll Cardiol 62(1):21-29, 2013.

Roleder T, Kovacic JC, Ali Z și colab.: Imagistica combinată NIRS și IVUS detectează placa vulnerabilă folosind un singur sistem de cateter: o comparație cap la cap cu OCT, EuroIntervention 10(3):303-311, 2014.

Fard AM, Vacas-Jacques P, Hamidi E și colab.: Tomografie cu coerență optică-sistem de spectroscopie în infraroșu apropiat și cateter pentru imagistica intravasculară, Opt Express 21(25):30849-30858, 2013.

UedaY, Ogasawara N, Matsuo K, et al.: Acute coronary syndrome: insight from angioscopy, Circ J 74(3):411-417, 2010.

Mizuno K, Wang Z, Inami S, et al.: Coronary angioscopy: current topics and future direction, Cardiovasc Interv Ther 26(2):89-97, 2011.

Qian D, Bottomley PA: Cuantificarea rezonanței magnetice intravasculare de înaltă rezoluție a plăcii aterosclerotice la 3T, J Cardiovasc Magn Reson 14:20, 2012.

Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, și colab.: Diagnosticul fibroateroamelor cu capac subțire printr-o sondă de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară autonomă în aorte umane ex vivo și artere coronare in situ, J Am Coll Cardiol 45(12):1961-1969, 2005.

Regar E, Hennen B, Grube E și colab.: Aplicarea prima în om a unei sonde de rezonanță magnetică intracoronară autonomă în miniatură. Un studiu multicentric de siguranță și fezabilitate, EuroIntervention 2(1):77-83, 2006.

Larsen PK, Waxman S: Termografia intracoronariană: utilitate pentru a detecta plăcile vulnerabile și vinovate la pacienții cu boală coronariană, Current Cardiovascular Imaging Reports 2(4):300-306, 2009.

Puri R, Worthley MI, Nicholls SJ: Imagistica intravasculară a plăcii coronare vulnerabile: concepte actuale și viitoare, Nat Rev Cardiol 8(3):131-139, 2011.

Suh WM, Seto AH, Margey RJ, Cruz-Gonzalez I, Jang IK: Detecția intravasculară a plăcii vulnerabile, Circ Cardiovasc Imaging 4(2):169-178, 2011.

Jaffer FA, Calfon MA, Rosenthal A și colab.: Imagistica moleculară bidimensională intravasculară cu fluorescență în infraroșu apropiat a inflamației în ateroscleroză și leziuni vasculare induse de stent, J Am Coll Cardiol 57(25):2516-2526, 2011.

Ughi GJ, Verjans J, Fard AM, și colab.: Tomografie cu coerență optică intravasculară cu două modalități (OCT) și imagistica cu fluorescență în infraroșu apropiat (NIRF): un algoritm complet automatizat pentru calibrarea la distanță a intensității semnalului NIRF pentru imagistica moleculară cantitativă, Int J Cardiovasc Imaging: 2592-262: 2591-262.

Dixon AJ, Hossack JA: Cateter intravascular cu fluorescență în infraroșu apropiat cu ghidare cu ultrasunete și corectare a atenuării sângelui, J Biomed Opt 18(5):56009, 2013.

Li BH, Leung AS, Soong A, și colab.: Cateter hibrid cu ultrasunete intravascular și tomografie cu coerență optică pentru imagistica aterosclerozei coronariene, Catheter Cardiovasc Interv 81(3):494-507, 2013.

Ong DS, Jang IK: Cauze, evaluare și tratament al trombozei stent-perspective imagistice intravasculare, Nat Rev Cardiol 12:325-336, 2015.

Arbab-Zadeh A, Fuster V: Mitul „plăcii vulnerabile”: trecerea de la un accent pe leziunile individuale la povara bolii aterosclerotice pentru evaluarea riscului de boală coronariană, J Am Coll Cardiol 65(8):846-855, 2015.

Kaul S, Narula J: În căutarea plăcii vulnerabile: există lumină la capătul cateterului? J Am Coll Cardiol 64(23):2519-2524, 2014.

Stratificarea riscului în infarctul miocardic acut

L. Kristin Newby, Amit N. Vora și Christopher B. Granger

INTRODUCERE

Infarctul miocardic acut (IM) este o cauză principală de morbiditate și mortalitate la nivel mondial (vezi capitolul 2).1 Deși se estimează că 157.000 de pacienți vor muri în fiecare an în Statele Unite ca urmare a unui IM, această statistică infirmă variabilitatea mare a ratei mortalității și a evenimentelor ischemice recurente pe spectrul pacienților cu IM. Deși pacienții cu IM cu denivelarea ST (STEMI) prezintă un risc mai mare de mortalitate pe termen scurt, pacienții cu IM fără denivelarea ST (NSTEMI) prezintă un risc mai mare pe termen lung, care se crede că este legat de vârsta mai înaintată și afecțiunile medicale comorbide.

Stratificarea riscului este o componentă integrală a managementului pacienților care prezintă IM acut. Informațiile de prognostic sunt importante pentru triajul adecvat și alocarea resurselor pentru a oferi intensitatea și locația adecvată a îngrijirii pacienților cu IM. Pacienții și familiile lor, atunci când se confruntă cu un IM acut, se așteaptă la informații despre severitatea acestuia și consecințele anticipate. Deși tratamentul pentru pacienții cu STEMI este îndreptat către reperfuzia în timp util a vasului oclus cu intervenție coronariană percutanată primară (PCI) sau fibrinoliză, stratificarea precisă a riscului este esențială în asigurarea monitorizării și îngrijirii adecvate după realizarea reperfuziei (vezi capitolul 14). Mai mult decât atât, în rândul pacienților cu NSTEMI, stratificarea riscului oferă nu numai informații importante de prognostic, ci este, de asemenea, esențială în deciderea căii de îngrijire cea mai adecvată (vezi capitolul 16). Pacienții cu risc crescut pot avea mai multe șanse de a beneficia de o strategie invazivă precoce și de revascularizare în timp util, în timp ce o strategie bazată pe ischemie poate fi mai adecvată pentru pacienții cu risc mai scăzut. În plus, multe opțiuni de tratament pentru pacienții cu infarct miocardic acut, inclusiv revascularizarea, terapia antiplachetă dublă, inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa sau alte anticoagulante, pot prezenta riscuri semnificative de sângerare. Stratificarea riscului permite clinicienilor să cântărească beneficiile și riscurile terapiilor specifice atunci când elaborează un plan de tratament, recunoscându-se că multe (dar nu toate) caracteristicile care prevestesc riscul ischemic crescut contribuie, de asemenea, la riscul de sângerare.

Evaluarea individualizată a riscului pentru IM acut implică integrarea mai multor puncte de date care sunt disponibile la primul contact medical și este compusă inițial din caracteristicile demografice și clinice de bază. La prezentare, sunt integrate informații suplimentare culese în timpul evaluării inițiale, inclusiv constatările examinării fizice, electrocardiograma (ECG) și biomarkerii necrozei cardiomiocitelor. Aceste date pot fi apoi combinate într-un model de risc validat, cum ar fi Scorul de risc GRACE (Registrul global al evenimentelor coronariene acute) sau Scorul de risc de infarct miocardic, infarctul miocardic (TIMB) pentru a oferi îndrumări clare de prognostic privind riscurile pe termen scurt și lung de deces sau evenimente cardiovasculare adverse majore. Astfel de scoruri de risc pot fi combinate cu măsurarea biomarkerilor suplimentari pentru a oferi discriminare progresivă și, potențial, a reclasifica pacienții mai precis (vezi Capitolul 8). Riscul evoluează într-un mod dinamic de-a lungul cursului clinic, pe baza terapiilor furnizate, iar evaluarea

riscului la externare permite stratificarea probabilității de evenimente ischemice recurente, moarte subită cardiacă și readmitere în spital.

În acest capitol, oferim o perspectivă aprofundată asupra predicției riscului clinic în IM acut. Începem cu factorii de risc demografici și clinici și apoi încorporăm informații despre prezentarea acută, inclusiv simptomele, examenul fizic și ECG. Apoi, revizuim dezvoltarea, validarea și utilizarea modelelor de risc cuprinzătoare și integrate în uz clinic, cum ar fi Scorul de risc GRACE și Scorurile de risc TIMI pentru STEMI și angina instabilă (UA)-NSTEMI. De asemenea, discutăm despre valoarea biomarkerilor auxiliari noi împreună cu scorurile de risc integrate (vezi și Capitolul 8). În cele din urmă, descriem importanța stratificării riscului după externare pentru pacienții cu IM acut.

PREDICTORI DE RISC DEMOGRAFIC ȘI CLINIC

Vârstă

Incidența și prevalența IM acut crește cu fiecare deceniu de vârstă; vârsta medie a primului MI este

FIGURA 11-1 Relația dintre vârstă și mortalitatea în spital în Registrul CRUSADE. (De la Alexander KP, și colab.: Evolution In cardiovascular care for vârstnici pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: rezultate din CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 46:1479-1487, 2005.)

aproximativ 65 de ani la bărbați și 72 de ani în rândul femeilor.2 Pacienții mai în vârstă sunt expuși unui risc crescut de rezultate adverse după un IM acut (Figura 11-1).3 În populația derivată a Scorului de risc TIMI pentru STEMI (vârsta medie 62 de ani; intervalul intercuartil 52 până la 70), șansele univariate de mortalitate în rândul pacienților au fost crescute de aproape 5 ori mai mari decât de 5 ori [SAU] 4,9; interval de încredere 95% [IC], 4,2 până la 5,7). Într-un substudiu al pacienților cu STEMI din studiul GUSTO-IIb, fiecare deceniu de vârstă a crescut șansele de deces sau de IM cu 1,32 (IC 95%, 1,04 până la 1,76).4 Din majoritatea seturilor de date, vârsta este cel mai important determinant al rezultatelor adverse pe termen scurt pe tot spectrul de sindrom coronarian acut, deși este mai acut în rândul pacienților cu sindrom coronarian acut (ACUA).

Există o serie de motive pentru care pacienții în vârstă pot avea rezultate mai proaste în urma infarctului miocardic acut. În primul rând, pacienții mai în vârstă au mai multe afecțiuni comorbide, inclusiv disfuncție renală și au o povară semnificativă de medicamente multiple în comparație cu pacienții mai tineri. Pacienții mai în vârstă sunt mai susceptibili de a prezenta simptome atipice, dar sunt mai puțin probabil să aibă ECG de diagnostic. Pacienții mai în vârstă sunt, de asemenea, mai puțin probabil să primească terapie medicală

recomandată de ghid și să fie supuși revascularizării. Pacienții vârstnici prezintă un risc semnificativ crescut de sângerare,5 care poate fi agravat în continuare de dozarea inadecvată a medicamentelor antitrombotice. Deși există un beneficiu al revascularizării pentru pacienții în vârstă - un beneficiu care în populația inclusă în studiile clinice poate fi chiar mai mare decât pentru pacienții mai tineri - beneficiile unei strategii invazive precoce trebuie să fie echilibrate cu riscul de sângerare. Din studiul Treat Angina With Aggrastat and Determine the Cost of Therapy With an Invazive sau Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18, pacienții vârstnici au experimentat un beneficiu absolut mai mare al managementului invaziv precoce, cu rate mai mici de rezultate ischemice cardiovasculare pe termen scurt și mediu cu prețul unei rate crescute de sângerare majoră. Într-o meta-analiză la nivel de pacient a studiilor privind revascularizarea rapidă în timpul instabilității în boala coronariană (FRISC-II), Tratamentul invaziv versus conservator în sindroamele coronariene instabile (ICTUS) și Trialul cu intervenție randomizată a anginei instabile (RITA-III), incidența rezultatelor adverse în rândul pacienților la vârsta de 5 ani a fost semnificativ mai scăzută (raportul de 7 ani la 5 ani la 7 ani). [HR], 0,72; 95% CI, 0,58 până la 0,90) și 75 de ani sau mai mult (HR, 0,71; 95% CI, 0,55 până la 0,91) care au fost supuși unei strategii invazive de rutină în comparație cu managementul conservator.6

Datorită importanței vârstei în stratificarea riscului în rândul pacienților care se prezintă cu IM acut, aceasta este încorporată în cele mai comune instrumente de predicție a riscului. În ciuda dovezilor că vârsta este cel mai de impact unic predictor al riscului, importanța vârstei tinde să fie subapreciată de către clinicieni în evaluarea gestalt a riscului7, fapt care subliniază importanța utilizării instrumentelor obiective pentru a evalua riscul.

Sex

Studiile anterioare au demonstrat că, în comparație cu bărbații, femeile au o povară mai mare de afecțiuni comorbide, au mai des simptome toracice atipice,8,9 prezente mai târziu după debutul simptomelor10 și sunt mai probabil să fie externate inadecvat din departamentul de urgență. Din registrul CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), femeile au avut mai frecvent factori de risc tradiționali, dar au fost mai puțin probabil să primească terapii bazate pe dovezi în timpul spitalizării și la externare. Deși femeile au un risc neajustat mai mare de deces și de rezultate adverse cardiovasculare, acest risc mai mare este explicat în mare parte prin diferențele dintre factorii de risc subiacente, cum ar fi vârsta, comorbiditățile și tratamentul.11 Într-o analiză comună a 11 studii clinice randomizate care au inclus 136.247 de pacienți (28% femei), femeile au avut o șansă semnificativ mai mare de mortalitate în spital (OR, 95,9199). 1,83 până la 2,00), deși această relație nu a fost semnificativă după ajustarea multivariabilă (OR ajustat, 1,06; IC 95%, 0,99 până la 1,15).12 Într-o meta-analiză a opt studii randomizate, o strategie invazivă a fost preferată în rândul femeilor cu caracteristici cu risc ridicat (OR, 0,5%, IC, 0,8 la 0,67; estimarea punctuală a favorizat daune în rândul femeilor cu risc scăzut (OR, 1,35; 95% CI, 0,78 până la 2,35); prin urmare, liniile directoare susțin o abordare conservatoare pentru femeile cu risc scăzut.13

Diabet

Potrivit datelor de la National Health and Nutrition Examination Survey, diabetul zaharat (DM) afecteaza aproximativ 28,2 milioane de adulti americani. În spectrul aterosclerozei și bolii cardiace ischemice, DZ este un factor de risc puternic stabilit pentru creșterea mortalității, accident vascular cerebral și boala coronariană.

Aproximativ 25% dintre pacienții din Registrul GRACE au avut diabet și au avut rate mai mari de insuficiență cardiacă, insuficiență renală, șoc cardiogen și mortalitate în spital decât pacienții fără diabet pe spectrul SCA. Într-un studiu populațional finlandez, riscul de prim infarct miocardic la un pacient cu diabet a fost similar cu riscul de infarct miocardic recurent la un pacient fără diabet. Dintr-o analiză grupată a 62.036 de pacienți (n = 46.577 cu STEMI și n = 15.459 cu UA-NSTEMI) din 11 studii TIMI, a existat o dublare aproximativă a mortalității la 30 de zile în rândul pacienților cu diabet, comparativ cu pacienții fără diabet în ambele UA-NSTEMI (2,1%; OR, <101%; 1,78; 95% CI, 1,24 până la 2,56) și STEMI (8,5%

12

10

8

6

4

2

0

NSTEACS

STEMI

NSTEACS

STEMI

30 de zile

12 luni

FIGURA 11-2 Mortalitatea la treizeci de zile și la 1 an după tipul de sindrom coronarian acut, stratificată după prezența sau absența diabetului zaharat (DZ). NSTEACS, sindrom coronarian acut fără supradenivelare; STEMI, infarct miocardic cu

supradenivelare. (Date dintr-o analiză comună a 11 studii clinice independente TIMI Study Group.)

faţă de 5,4%; P <.001; SAU, 1,40; 95% CI, 1,24 până la 1,57) (Figura 11-2)16 și analizele ulterioare ale multor studii clinice au demonstrat în mod constant riscul crescut de deces și rezultate cardiovasculare adverse în rândul pacienților cu diabet zaharat. Deși pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc mai mare de sângerare și alte complicații după PCI, o strategie invazivă timpurie a fost asociată cu rezultate îmbunătățite la acest grup de pacienți. În plus, diabetul este o caracteristică de risc care pare să identifice o populație de pacienți cu boală multivasală care beneficiază în mod deosebit de intervenția chirurgicală de bypass coronarian17-18

Boala Renală

Pacienții cu boală renală cronică prezintă un risc crescut de apariție a rezultatelor cardiovasculare adverse și a sângerării (Figura 11-3).19 Într-o analiză a 1,2 milioane de pacienți, Go și colegii2 au observat o creștere treptată, gradată a decesului și a rezultatelor cardiovasculare în rândul pacienților cu înrăutățirea funcției renale, cu o creștere de aproape șase ori a mortalității ajustate pentru toate cauzele, IC 95%; 5,4 până la 6,5) și un risc crescut de trei ori pentru orice eveniment cardiovascular (HR ajustat, 3,4; IC 95%, 3,1 până la 3,8). Într-o analiză a studiului VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), chiar și insuficiența renală ușoară a fost asociată cu o creștere cu 10% a riscului de deces și a rezultatelor cardiovasculare adverse pentru fiecare 10 ml/min/1,73 m2 de reducere a ratei de filtrare glomerulară estimată mai mică de 81,0 mL/min/1,73 m2/min. Înrăutățirea bolii renale (rata de filtrare glomerulară estimată <60 ml/min/1,73 m2) a rămas un predictor independent al mortalității cardiovasculare crescute în studiul de la A la Z, chiar și după ajustarea pentru inflamație cu proteina C reactivă (CRP) (HR, 1,82; IC 95%, 1,1 până la 2,97).

Evaluarea funcției renale este critică în stratificarea inițială a riscului, deoarece pacienții cu boală renală nu numai că prezintă un risc crescut de sângerare,20-23, dar pot dezvolta și agravarea disfuncției renale din cauza leziunii renale acute în urma unei strategii invazive. Agravarea disfuncției renale după cateterismul cardiac poate fi rezultatul leziunii renale directe din substanța de contrast iodat, ateroembolii din placa aortică sau ambele. Pacienții cu NSTEMI cu disfuncție renală pot fi mai puțin susceptibili de a fi supuși unei strategii invazive, în ciuda beneficiului în rândul pacienților cu disfuncție renală ușoară până la moderată.

Zile

FIGURA 11-3 Funcția renală și mortalitatea la 1 an în rândul pacienților cu NSTEMI din Registrul SWEDEHEART. eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată. (Din Szummer K, și colab.: Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: date de la Swedish Web-

System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies [SWEDEHEART]. Circulation:8,520.

sau metodele Cockcroft-Gault pentru a calcula funcția renală estimată, metoda Cockcroft-Gault poate fi mai bună în prezicerea mortalității după infarct miocardic acut, în special în rândul femeilor, pacienților mici (indice de masă corporală <25 kg/m2) sau vârstnici.26

Fumat

Deși fumatul este un factor de risc cardiovascular tradițional și cauza a aproximativ 467.000 de decese anual în Statele Unite,2 un „paradox al fumătorului”, în care fumătorii care se prezintă cu IM acut au rezultate mai bune decât nefumătorii, a fost descris pentru prima dată în 1993 în rândul pacienților cu STEMI care au primit terapie fibrinolitică. Cu toate acestea, fumătorii au fost cu aproximativ 9 ani mai tineri decât nefumătorii, iar studiile ulterioare au atribuit aproape toate rezultatele îmbunătățite în rândul fumătorilor vârstei mai mici și prezenței mai puține comorbidități, cum ar fi acești pacienți care prezintă IM la o vârstă mai fragedă, când sunt mai capabili să supraviețuiască. În plus, studiul care a descris inițial paradoxul fumătorului s-a concentrat pe pacienții care au urmat terapie fibrinolitică; studiile ulterioare care au evaluat pacienții care au suferit un management invaziv au fost contradictorii. Într-o analiză a pacienților cu NSTE-ACS din studiul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), Robertson și colegii săi au raportat rezultate similare pe termen scurt, dar rezultate mai proaste pe 1 an în rândul fumătorilor; în plus, ei au remarcat că fumătorii și nefumătorii au avut o extindere anatomică similară a bolii coronariene, în ciuda faptului că fumătorii erau cu aproape un deceniu mai tineri decât nefumătorii.27 O analiză ulterioară din studiul Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) a descris, de asemenea, la anii clinici mai rău pentru fumători52.

disconfort toracic substernal cu o calitate și o durată caracteristice care este (2) provocată de efort sau stres emoțional și (3) ameliorat prin repaus sau nitroglicerină35, conferind un prognostic mai rău decât durerea toracică atipică sau noncardiacă. Prezența simptomelor anginoase severe, definite ca două sau mai multe episoade anginoase în ultimele 24 de ore, a fost încorporată în Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI (a se vedea secțiunea privind Modelele de risc integrate pentru evaluarea timpurie a riscului). Tipurile de disconfort care nu sunt caracteristice ischemiei miocardice acute includ episoade extrem de scurte de disconfort (mai puțin de câteva secunde), durere pleuritică, durere abdominală mijlocie și/sau inferioară, durere localizată (în special la vârful ventricular stâng sau joncțiunea costocondrală), durere reprodusă prin palpare sau mișcare sau durere care iradiază la extremitățile inferioare. Cu toate acestea, disconfortul toracic atipic nu exclude neapărat posibilitatea unui IM acut, deoarece o proporție semnificativă de pacienți dintr-o serie mai veche cu IM acut au prezentat simptome atipice, inclusiv durere pleuritică și/sau durere reproductibilă la palpare. În plus, ameliorarea fie cu nitroglicerină, fie cu un cocktail gastrointestinal nu include sau exclude neapărat IM acut.36

Boala arterială periferică

Prezența bolii arterelor periferice (PAD) este, de asemenea, un marker stabilit al riscului crescut de rezultate cardiovasculare adverse în rândul pacienților care se prezintă cu IM acut. Printre pacienții cu SCA înrolați în studiul Orbofiban Inhibition Glicoprotein IIb/IIIa in Pacients With Unstable Coronarian Syndrome (OPUS)-TIMI 16, pacienții cu PAD au avut un risc mai mare de mortalitate (8,8% vs. 3,9%; HR ajustat, 1,39; 95% fără IC, 1,39; PAD.29 Din Registrul CRUSADE, Bhatt și colegii au observat o șansă tot mai mare de rezultate ischemice în spital cu boală în mai multe paturi vasculare (OR, 1,31 la pacienții cu boală în trei paturi vasculare; P < 0,001),30, în timp ce Subherwal și colegii au descris un risc crescut de mortalitate pe termen lung (ad. 1,38 până la 1,61) (Figura 11-4).31 Prezența PAD a rămas un predictor independent al mortalității în spital în rândul pacienților cu IM acut care au suferit PCI (OR, 2,2; 95% CI, 1,7 până la 3,0).

Utilizarea anterioară a aspirinei

Deși aspirina a fost piatra de temelie a terapiei medicale în timpul și după infarct miocardic acut32, studiile anterioare au demonstrat rezultate mai proaste în rândul pacienților care iau aspirină înainte de eveniment, iar utilizarea anterioară a aspirinei este inclusă ca un predictor independent în Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI. Deși patofiziologia care stă la baza acestui fenomen este neclară, relația poate reflecta un risc crescut asociat cu „eșecul”

terapiei cu aspirină sau prezența unei boli mai severe la pacienții cărora li sa prescris anterior aspirină.33-34.

PREZENTARE INIȚIALĂ

Calitatea anginei

Natura, calitatea și durata disconfortului toracic sunt cunoscute a avea implicații prognostice, cu simptome tipice anginoase, definite de Braunwald și colegii ca (1)

Instabilitatea hemodinamică

O examinare fizică amănunțită, începând cu măsurarea semnelor vitale, poate fi utilă pentru a declanșa semne de insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen, fie ca urmare a disfuncției ventriculare stângi severe, fie ca urmare a unei complicații mecanice a infarctului miocardic acut, cum ar fi ruptura coardei a aparatului valvei mitrale sau ruptura peretelui ventricular (vezi capitolul 25). Constatările de tahicardie, hipotensiune arterială, zgomote, un al treilea zgomot cardiac sau un suflu de regurgitare mitrală sunt asociate cu un risc mai mare de rezultate adverse după IM. Clasificarea Killip, descrisă pentru prima dată în 1967, s-a bazat doar pe rezultatele examinării fizice și a demonstrat o mortalitate crescută cu semne crescânde de insuficiență cardiacă. Deși a fost descrisă inițial în rândul pacienților cu STEMI, clasificarea Killip a fost validată într-o analiză grupată a 26.090 de pacienți NSTEMI, pacienții prezentând Killip clasa III/IV la un risc semnificativ crescut de 30 de zile (HR, 2,35; 95% CI, 1,69 până la 3,26) și mortalitate la 6 luni, 1,2% CI, 6 luni; la 2.75).37 Datorită importanței acestor constatări ale examenului fizic, clasa Killip a fost încorporată în Scorul de risc TIMI pentru STEMI și Scorul de risc GRACE. Frecvența cardiacă și tensiunea arterială în sine conțin informații importante de prognostic, astfel încât frecvența cardiacă mai mare și tensiunea arterială mai scăzută la prezentare sunt predictori de risc importanți.

Electrocardiogramă

ECG este o componentă critică atât în stratificarea riscului, cât și în managementul pacienților care se prezintă cu IM acut.38 Ghidurile actuale recomandă ca un ECG să fie efectuat în 10 minute de la prezentare pentru toți pacienții cu dureri toracice referitoare la ischemie acută. Printre pacienții fără supradenivelare a segmentului ST, chiar și abaterile relativ minore ale segmentului ST au fost corelate cu rezultate adverse. Pacienții cu deprimare a segmentului ST chiar și de 0,05 mV (0,5 mm pe un ECG standard) au avut rate mai mari de deces sau IM în comparație cu pacienții cu inversiuni ale undei T numai, chiar și după ajustarea multivariabilă (Figura 11-5). În plus, cel

FIGURA 11-5 Estimările mortalității Kaplan-Meier la (A) 30 de zile și (B) 6 luni prin constatarea electrocardiografică anormală la pacienții cu sindrom coronarian acut. (Din Savonitto S, et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram In acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707-13,1999.)

gradul de abatere a segmentului ST este, de asemenea, predictiv al rezultatelor adverse. Într-o analiză a 7800 de pacienți cu NSTE-ACS din studiul GUSTO-IV, deviația segmentului ST de > 0,2 mV a fost un predictor mai puternic al mortalității pe termen scurt și lung decât orice alt factor clinic sau biomarker. Printre pacienții cu NSTE-ACS, a existat o asociere între revascularizarea în spital și o mortalitate mai mică la 4 ani, în special la pacienții cu depresie a segmentului ST de > 0,1 mV pe ECG de prezentare.

Inversiunile simetrice ale undei T de >0,2 mV pot indica ischemie descendentă anterioară stângă proximală; totuși, inversiunile nespecifice ale undei T mai mici de 0,2 mV pot să nu fie utile din perspectivă clinică.36 De asemenea, este important de menționat că un ECG normal nu exclude IM acut la pacienții cu simptome îngrijorătoare, deoarece 2% până la 6% dintre pacienții care se prezintă cu IM acut pot avea inițial un ECG normal sau nespecific; totuși, pacienții cu IM acut care prezintă un ECG normal sau nespecific par să aibă rate mai scăzute de mortalitate în spital decât cei cu un ECG diagnostic.

Deși majoritatea studiilor au evaluat utilizarea ECG de prezentare în evaluarea riscului și calea de tratament, Carmo și colegii au evaluat utilitatea monitorizării ECG continue pe 24 de ore la 234 de pacienți cu NSTE-ACS și au raportat informații limitate de prognostic incremental, în special în comparație cu Scorul de risc GRACE. Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroamele coronariene acute fără elevație ST (MERLIN)-TIMI 36 Trial, ei au descoperit că pacienții cu un episod sau mai multe de ischemie (definită ca > 0,1 mV de depresie a segmentului ST care durează > 1 minut, cu o frecvență cardiacă la debutul episoadelor adverse, chiar și a riscului cardiovascular <100) după ajustare multivariabilă (risc de deces: 7,7% vs 2,7%; P <0,001; HR ajustat, 2,46; IC 95%, 1,81 până la 3,33).41

Markeri ai necrozei cardiomiocitelor

Dovezile necrozei miocardice în prezența simptomelor privind ischemia acută sunt esențiale pentru diagnosticul de IM acut. Deși în deceniile anterioare au fost utilizați markeri mai puțin specifici ai necrozei miocitelor, inclusiv mioglobina, creatinkinaza și creatinkinaza-fracția de bandă miocardică, măsurătorile troponinei cardiace, atât izoformele I cât și T, sunt acum cele mai sensibile și specifice măsurători ale necrozei miocitelor (vezi capitolul 7) și au redefinit spectrul UA-N STEMICS (4).

Biomarkerii necrozei identifică în mod constant o relație gradată cu riscul de deces după prezentarea cu IM. Foarte important, riscul de ischemie recurentă și infarct este prezentat ca un model în formă de U inversat, cu cel mai mare risc la cei cu creșteri mici până la intermediare ale biomarkerilor de necroză. Acest lucru identifică probabil pacienții cu SCA

cu risc ridicat în care teritoriul vinovat rămâne în pericol. În studiul TIMI IIIB, Antman și colegii săi au demonstrat un risc de mortalitate crescut de 1,8 până la 7,8 ori în rândul pacienților cu troponinei I cardiace crescute, în concordanță cu constatări similare din studiul GUSTO IIA.

De la aceste publicații de reper, în mai mult de 30 de studii, inclusiv studii clinice și cohorte comunitare, troponina cardiacă a prezis în mod independent riscul de deces și evenimente ischemice recurente în rândul pacienților cu SCA. În total, pacienții care prezintă suspiciune de NSTE-ACS și o concentrație crescută de troponină prezintă un risc de aproximativ patru ori mai mare de deces sau infarct recurent. La pacienții cu STEMI, o concentrație crescută de troponină la prezentare este, de asemenea, asociată cu o mortalitate mai mare pe termen scurt. Aceste informații de prognostic obținute din măsurarea troponinei cardiace sunt complementare cu indicatorii clinici importanți ai riscului identificați în acest capitol, inclusiv vârsta pacientului, deviația ST și prezența insuficienței cardiace.

Odată cu dezvoltarea testelor de înaltă sensibilitate pentru troponina cardiacă, este posibil să se măsoare concentrații scăzute de troponine și să se caracterizeze distribuția troponinei în populațiile sănătoase cu o precizie mai mare (vezi capitolul 7). În acest context, limitele de decizie clinică recomandate s-au mutat către concentrații mai mici, ridicând semne de întrebare cu privire la relevanța clinică a nivelurilor scăzute sau foarte scăzute ale creșterii troponinei. Există acum mai multe studii care au validat riscul crescut al pacienților cu rezultate pozitive la troponină folosind teste de înaltă sensibilitate. De exemplu, într-un studiu pe mai mult de 4600 de pacienți, un test de înaltă sensibilitate a troponinei a identificat pacienții cu un risc semnificativ mai mare de 30 de zile de deces cardiovascular sau de infarct miocardic nou folosind limita de decizie a percentilei 99 bazată pe ghid.43 Important, studiul a identificat un gradient de risc la limita scăzută de concentrație care nu a fost măsurat în mod fiabil cu generațiile anterioare ale aceluiași test. În schimb, o concentrație de troponine mai mică decât punctul de tăiere al percentilei 99 a identificat o cohortă de pacienți cu diagnostic clinic de NSTE-ACS care prezentau un risc scăzut de deces sau evenimente ischemice recurente pe parcursul a 30 de zile.

MODELE DE RISC INTEGRATE PENTRU EVALUAREA PRECOCE A RISCURILOR

Scorul de risc GRACE

Scorul de risc pentru mortalitatea prognozată în spital din studiul GRACE rămâne unul dintre cele mai bine validate și mai utilizate scoruri de risc pentru evaluarea timpurie a riscului de mortalitate estimat în spital. Scorul a fost dezvoltat inițial într-o cohortă neselectată de 11.389 de pacienți (inclusiv 509 decese în spital) care s-au prezentat cu SCA în 94 de spitale din 14 țări geografice diverse (Argentina, Australia, Austria, Belgia, Brazilia, Canada, Franța, Germania, Italia Noua Zeelandă, Polonia, Spania, Regatul Unit și Statele Unite ale Americii de la 21091 la 21091).

Modelul inițial a fost dezvoltat folosind o tehnică de modelare a regresiei logistice multivariabile în care a fost utilizat un model de regresie logistică pentru a examina relația

dintre variabilele candidate (selectate din variabilele clinice, opinia experților și rezultatele modelului anterior); o regresie logistică în trepte multivariabilă a fost utilizată pentru a estima mortalitatea în spital. Opt factori de risc independenți au reprezentat aproape 90% din informațiile de prognostic și au fost componentele modelului final: vârsta (OR, 1,7 pe deceniu; 95% CI, 1,55 până la 1,85); Clasa Killip (OR, 2,0 per clasă; 95% CI, 1,81 până la 2,29); tensiunea arterială sistolică (OR, 1,4 per scădere de 20 mm Hg; 95% CI, 1,27 până la 1,45); Abaterea segmentului ST (OR, 2,4; 95% CI, 1,90 până la 3,00); stop cardiac în timpul prezentării (OR, 4,3; IC 95%, 2,80 până la 6,72); nivelul creatininei serice la prezentare (OR, 1,2 per 1 mg/dL creștere; 95% CI, 1,15 până la 1,35); biomarkeri cardiaci pozitivi la prezentare (OR, 1,6; 95% Cl, 1,32 la 2,00); și frecvența cardiacă (OR, 1,3 la 30 de bătăi/min creștere; 95% CI 1,16 până la 1,48). O versiune actualizată a scorului de risc (găsită la http://wwwgracescore.org) permite utilizarea acestuia atunci când clasa Killip și creatina serică nu sunt disponibile și oferă estimări ale decesului în spital, la 6 luni, la 1 și 3 ani și la decesul la 1 an sau IM.

Modelul final a afișat o capacitate excelentă de discriminare cu o statistică c de 0,83 în cohorta de derivare. De remarcat, predictorii univariabili ai mortalității în spital, care nu s-au dovedit a fi semnificativi statistic în modelul multivariabil, au inclus sexul, istoricul de insuficiență cardiacă și istoricul de insuficiență renală. În plus, utilizarea anterioară de aspirină (OR, 0,73; 95% CI, 0,58 până la 0,91) și utilizarea anterioară de statine (OR, 0,50; 95% CI, 0,34 până la 0,97) s-au dovedit a fi semnificative în modelul multivariabil, dar au adăugat doar marginal la capacitatea de discriminare globală (c-8, prin urmare, nu au fost incluse în modelul simplificat și, prin urmare, nu au fost incluse în modelul final 0,8, statistică simplificată). (Figura 11-6).

Scorul de risc GRACE a fost bine validat în multe cohorte ulterioare și de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Regatul Unit. A fost validat inițial într-o continuare a Registrului GRACE într-un eșantion ulterior de 3972 de pacienți (inclusiv 215 decese) care au fost înrolați după 21 martie 2001 și au avut rezultate bune, cu o statistică c de 0,85. În cohorta GuSTO-IIb, care a inclus 12.142 de pacienți din 373 de spitale din 13 țări, randomizati la heparină sau hirudină intravenoasă în 72 de ore de la prezentarea SCA, modelul a funcționat bine (statistica c = 0,79), în ciuda faptului că cel mai puternic predictor al mortalității, stopul cardiac la prezentare, nu a fost colectat în acest set de date.

Un scor de risc complementar a fost dezvoltat utilizând cohorta GRACE pentru a prezice mortalitatea la 6 luni în rândul pacienților la externare utilizând regresia pasică a riscurilor proporționale Cox pentru variabilele candidate, apoi folosind o metodologie de selecție în trepte înapoi pentru a crea modelul multivariabil cu o valoare mai mică de 0,05. Modelul final al mortalității după externare la 6 luni a inclus următoarele nouă variabile: vârsta (OR, 1,7 pe 10 ani de creștere; IC 95%, 1,63 până la 1,84); antecedente de IM (OR, 1,4; 95% CI, 1,20 până la 1,59); antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (OR, 2,1; IC 95%, 1,80 până la 2,47); frecvența cardiacă (OR, 1,3 la 30 bătăi/min creștere; 95% CI, 1,23 până la 1,47); tensiunea arterială sistolică (OR, 1,1 per scădere de 20 mm Hg; 95% CI, 1,06 până la 1,17); nivelul inițial al creatininei serice (OR, 1,2 per 1 mg/dL creștere; 95% CI, 1,12 până la

1,23); creșterea inițială a biomarkerului cardiac (OR, 1,5; 95% CI, 1,33 până la 1,79); Depresiunea segmentului ST (OR, 1,5; 95% CI, 1,29 la 1,69); și fără PCI în spital (OR, 1,9; 95% CI, 1,30 până la 1,88). Acest model a arătat, de asemenea, o bună capacitate de discriminare, cu o statistică c de 0,77 în cohorta totală (n = 22.645) (Figura 11-7).

Ulterior, a fost dezvoltat un model cuprinzător folosind o metodologie similară pentru a prezice riscul de mortalitate sau de infarct miocardic recurent de la prezentare până la 6 luni într-o populație de 43.810 pacienți până în septembrie 2005 din Registrul GRACE. Modelul simplificat a inclus aceiași opt predictori independenți ai modelului de mortalitate în spital și a demonstrat o bună discriminare, cu o statistică c de 0,801 sau c-statistică pentru mortalitate recurentă pentru predicția mortalității. MI la 6 luni de la prezentarea MI.

Deși scorurile de risc GRACE au fost dezvoltate la sfârșitul anilor 1990 și începutul anilor 2000, înainte de dezvoltarea terapiilor contemporane pentru IM acut, cum ar fi stenturile cu eliberare de medicamente, agenții antiplachetari de ultimă generație și anticoagulantele robuste, validitatea lor a fost demonstrată într-o analiză a 5985 de pacienți care au prezentat SCA spaniol în Registrul MASCARA. În acest registru, scorurile de risc GRACE au demonstrat o discriminare robustă, cu o statistică c de 0,85 pentru mortalitatea previzionată în spital și o statistică c de 0,81 pentru mortalitatea estimată la 6 luni.44

Scorul de risc GRACE are o serie de avantaje față de modelele de risc dezvoltate anterior. În primul rând, a fost dezvoltat folosind o populație globală generală, neselectată, de pacienți care au beneficiat de îngrijiri clinice de rutină; alte scoruri de risc au fost derivate folosind cohorte înrolate în studii clinice randomizate. În continuare, are o capacitate de discriminare excelentă, cu o statistică c de 0,83 în modelul inițial. În al treilea rând, în comparație cu alte modele care prezic un efect compozit, modelele de risc GRACE prezic doar rezultate dificile; modelul inițial a prezis mortalitatea în spital, deși modelele ulterioare au prezis riscul de deces sau IM recurent la 6 luni. În cele din urmă, un model uniform prezice riscul pe tot spectrul ACS, de la UA la STEMI.

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

1. Găsiți puncte pentru fiecare factor predictiv:

2. Suma punctele pentru toți factorii predictivi:

Killip + SBP + Inima + Vârsta + Creatinină + Cardiac + Segmentul ST + Creșterea cardiacă _ Total

ratei de clasă la punctele de nivel de biomarker de abatere

admitere

3. Căutați riscul corespunzător punctelor totale

De exemplu, un pacient are clasa Killip II, PAS de 100 mm Hg, frecvență cardiacă de 100 bătăi/min, are 65 de ani, are un nivel al creatininei serice de 1 mg/dL, nu a avut un stop cardiac la internare, dar a avut deviație de segment ST și niveluri crescute ale enzimelor.

Scorul său ar fi 20 + 53 + 15 + 58 + 7 + 0 + 28 + 14 = 196.

Această persoană ar avea un risc de aproximativ 16% de a avea un deces în spital.

În mod similar, un pacient cu un Killip clasa I, TAS de 80 mm Hg, ritm cardiac de 60 bătăi/min, are 55 de ani, are un nivel al creatininei serice de 0,4 și niciun factor de risc nu ar avea următorul scor:

0 + 58 + 3 + 41 + 1 =103, ceea ce oferă un risc de aproximativ 0,9% de a avea un deces în spital.

FIGURA 11-6 Nomogramă inițială a modelului GRACE Risk Score. SBP, tensiune arterială sistolică. (De la Granger CB, și colab.: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 163:2345-2353,2003.)

Scorul de risc TIMI pentru infarct miocardic cu supradenivelare

Scorul de risc TIMI pentru STEMI a fost construit folosind cohorta de pacienți din studiul inTIME (nPA intravenos pentru tratamentul miocardului infarct II), care a randomizat 14.114 pacienți la lanecteplase sau alteplase. Acesta a cuprins 8 predictori ai mortalității crescute la 30 de zile cu ponderi variabile pentru un total de 14 puncte: vârsta; diabet, hipertensiune arterială sau angină pectorală; tensiune arterială sistolică mai mică de 100 mm Hg; ritm cardiac mai mare de 100 de bătăi/min; Killip clasele II până la IV; greutate mai mică de 67 kg; nou bloc de ramură stângă sau supradenivelare anterioară a segmentului ST; și timp până la terapia fibrinolitică de mai mult de 4 ore (Figura 11-8). Modelul a demonstrat o bună capacitate de discriminare (c-statistic = 0,78) și o gradare semnificativă a riscului de mortalitate la 30 de zile, de la 0,8% la pacienții cu un scor de risc de 0% la 35,9% pentru pacienții cu un scor de risc mai mare de 8. reperfuzie prin PCI primară.45 Principalul punct forte al Scorului de risc TIMI este capacitatea sa de a fi calculat la pat ca un simplu scor întreg bazat pe istoricul clinic, ECG și examenul fizic.

Scorul de risc TIMI pentru angină instabilă: infarct miocardic fără supradenivelare ST

Scorul de risc TIMI pentru UA și/sau NSTEMI a fost inițial derivat folosind brațul numai cu heparină (n = 1957) al studiului TIMI-11B, care a evaluat siguranța și eficacitatea enoxaparinei în comparație cu heparina nefracționată la pacienții care au prezentat UA sau NSTEMI. Scorul de risc a fost validat utilizând brațul de enoxaparină (n = 1953) și ambele brațe (n = 3171) din studiul similar ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI), care a comparat, de asemenea, eficacitatea subcutanată cu enoxaparină sau pacienți cu heparină nefracționată cu angina necorespunzătoare. MI fără undă Q. Modelul a fost dezvoltat folosind tehnici de modelare a regresiei multivariabile pentru a evalua semnificația variabilelor candidate și apoi a fost testat folosind un model de regresie multivariat în trepte (eliminare înapoi).

Modelul multivariabil a evidențiat șapte predictori independenți ai criteriului final compozit de deces, IM recurent sau ischemie recurentă care necesită revascularizare urgentă în 14 zile: vârsta de 65 de ani sau mai mult (OR, 1,75; IC 95%, 1,35 până la 2,25), cel puțin trei factori de risc pentru boala coronariană.

Calculator de risc pentru mortalitatea la 6 luni după externare după spitalizare pentru sindrom coronarian acut

Înregistrați punctele pentru fiecare variabilă în stânga jos și însumați punctele pentru a calcula scorul total de risc. Găsiți scorul total pe axa x a diagramei nomogramei. Probabilitatea corespunzătoare pe axa y este probabilitatea estimată a mortalității de toate cauzele de la externarea din spital la 6 luni.

11

Istoric medical

Constatări în
prezentarea inițială a spitalului

Constatări
în timpul spitalizării

@ Ritmul cardiac de repaus, Puncte

batai/min

< 49,9 0

50-69,9 3

70-89,9 9

90-109,9 14

110-149,9 23

150-199,9 35

>200 43

Q Puncte serice inițiale

creatinina, mg/dl

0-0,39 1

0,4-0,79 3

0,8-1,19 5

1,2 -1,59 7

1,6-1,99 9

2-3,99 15

>4 20

10 Tensiunea arterială sistolică,

@ Istoricul miocardic

infarct 12

mmHg

< 79,9 24

80-99,9 22

100-119,9 18

120-139,9 14

140-159,9 10

160-199,9 4

> 200 0

(8 biomarkeri cardiaci crescuti - 15

(9 Nicio intervenție coronariană percutanată în spital

14

Depresia segmentului ST

11

2

Puncte

Scorul de risc total

Riscul de mortalitate

(suma punctelor)

(din complot)

Mortalitatea preconizată de toate cauzele de la externarea din spital la 6 luni

Stratificarea riscului în infarctul miocardic acut

FIGURA 11-7 Calculatorul de risc model GRACE Risk Score pentru mortalitatea la 6 luni după externare după spitalizare pentru sindrom coronarian acut. (De la Eagle KA, et al: Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut: estimarea riscului de deces după externare la 6 luni într-un registru internațional. JAMA 291:27272733, 2004.)

(factorii de risc au inclus antecedente familiale de boală coronariană, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat sau starea curentă de fumat) (OR, 1,54; IC 95%, 1,16 până la 2,06), stenoză coronariană anterioară > 50% (Sau, 1,70; IC 95%, 1,30 până la 2,21, deviație de 1,30 până la 2,21, IC95%; 1,13 până la 2,02), două sau mai multe episoade anginoase în ultimele 24 de ore (OR, 1,53; IC 95%, 1,20 până la 1,96) și markeri cardiaci seric crescuti (fie creatinkinaza-MB, fie troponina specifică cardiacă) (OR, 1,56; IC 95%, 1,921 până la 1,992). Din cauza ponderilor prognostice relativ similare, scorul final de risc TIMI a fost suma predictorilor individuali (interval, de la 0 la 7).

Scorul de risc TIMI a arătat o discriminare modestă în cohorta derivată (c-statistic = 0,65) și în fiecare dintre cohortele de validare inițială (c-statistic = 0,63 în combinat

FIGURA 11-8 Scorul de risc TIMI pentru infarctul miocardic cu supradenivelarea ST (STE) și riscul de mortalitate la 30 de zile. HTA, hipertensiune arterială; LBBB, bloc de ramură stângă. (Din

Morrow DA, et al.: Scorul de risc TIMI pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: un scor clinic convenabil, la noptieră, pentru evaluarea riscului la prezentare: un substudiu al studiului II intravenos nPA pentru tratamentul miocardului infarctant precoce. Circulație 102:2031-2037,2000.)

FIGURA 11-9 Scorul de risc TIMI pentru sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST și risc de 14 zile de deces, infarct miocardic sau ischemie recurentă severă care determină revascularizare urgentă. ASA, Aspirina; CAD, boala coronariană; DZ, diabet zaharat; FHx, istoric familial; HTA, hipertensiune arterială; IM, infarct miocardic; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de ST; UA, angină instabilă. (Date de la Antman EM, et al: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă pentru prognostic și luarea deciziilor terapeutice. JAMA 284:835-42,2000.)

cohorta de validare așa cum a fost descris anterior). A existat o creștere liniară a riscului cu un scor de risc mai mare. În plus, Scorul de risc TIMI a fost capabil să prezică riscul obiectivului compozit pe o gamă largă de risc, de la mai puțin de 4,7%, cu un scor de risc de la 0 la 1 la 40,9% la pacienții cu un scor de risc de la 6 la 7.

Scorul de risc TIMI a fost derivat și validat folosind o cohortă de pacienți selectați care participă la un studiu clinic randomizat riguros, bine conceput și a fost bine validat în

studiile clinice ulterioare și în populațiile de practică contemporană. Criteriul final compozit încorporează obiective semnificative clinic, altele decât mortalitatea. În plus, deși diferitele componente ale Scorului de risc GRACE denotă un risc diferențial și trebuie ponderate pentru a obține scorul de risc final, ponderile relativ similare din Scorul de risc TIMI permit o sumă aritmetică care poate fi calculată pur și simplu pentru a facilita stratificarea riscului care are legătură directă cu rezultatele (Figura 11-9). În cele din urmă, deși statistica c este mai mică în comparație cu alte modele de risc validate, unii au pus sub semnul întrebării utilizarea statisticii c ca singura măsură a utilității unui model46 și au favorizat în schimb alte valori, cum ar fi proporția de pacienți care sunt reclasificați folosind un anumit model. Chiar mai important, Scorul de risc TIMI pentru UA și/sau NSTEMI s-a dovedit a fi util pentru ghidarea luării deciziilor terapeutice, identificând pacienții cu un potențial mai mare de a beneficia de un management invaziv precoce și terapii antitrombotice mai puternice (Figura 11-10). Cuplând aplicația practică la pat și relevanța clinică directă pentru tratament, Scorul de risc TIMI rămâne unul dintre scorurile cele mai utilizate pe scară largă pentru stratificarea riscului clinic.

Modelarea dinamică a riscului

Deși scorul de risc GRACE și scorurile de risc TIMI sunt printre cele mai utilizate pentru stratificarea riscului în infarct miocardic acut, ambele scoruri se bazează pe datele capturate la un anumit moment de timp. Cu toate acestea, în practica clinică, riscul pacientului este continuu variabil și se modifică ca răspuns la terapiile și complicațiile administrate. De exemplu, printre pacienții tratați cu

fibrinoliza, evaluarea continuă a eficacității tratamentului ghidează momentul ulterioar al angiografiei și PCI potențial de salvare. În plus, dezvoltarea insuficienței cardiace sau a disfuncției sistolice ventriculare stângi severe sunt printre cei mai puternici predictori ai viitoarelor rezultate cardiace adverse, deși este posibil să nu fi fost prezente în evaluarea inițială și, prin urmare, nu ar fi surprinse cu acuratețe folosind un model static.

Scorul de risc GRACE include un model post externare care încorporează unele evenimente din spital, dar au existat puține modele care au capturat sistematic date în momente diferite pentru a permite o predicție a riscului cea mai precisă. Modelele dinamice în populațiile NSTE-ACS care au încorporat date din mai multe momente în timpul spitalizării unui pacient au raportat îmbunătățiri semnificative ale preciziei pentru predicția mortalității la 30 de zile.36 Modelarea dinamică a mortalității la 90 de zile utilizând date capturate la momentul inițial și la 2, 24 și 96 de ore după prezentarea la pacienții cu STEMI înrolați la Afarassesocardiocardiopatia Acute. Studiul (APEX-MI) a fost efectuat de Westerhout și colegii săi, care au raportat că importanța unor caracteristici, cum ar fi ritmul cardiac, clasa Killip și creatinina a scăzut, în timp ce importanța evenimentelor din spital, cum ar fi reperfuzia de succes sau șocul cardiogen, a devenit din ce în ce mai importantă. În general,

modelul final a oferit o discriminare îmbunătățită (statistica c sa îmbunătățit de la 0,819 la momentul inițial la 0,847 la 96 de ore) și a prezis mai precis pacienții cu risc scăzut de mortalitate la 90 de zile.47 În mod similar; Amin și colegii săi au creat un scor de risc TIMI dinamic pentru STEMI, adăugând evenimente în spital cum ar fi infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral, sângerare majoră, insuficiență cardiacă congestivă și/sau șoc, aritmie și insuficiență renală pentru a crea un scor mai cuprinzător cu o discriminare îmbunătățită (Figura 11-11).48 Prin urmare, modelarea dinamică a riscului,

care încorporează date capturate la momentul inițial, dar și la anumite momente de timp pe parcursul spitalizării, poate fi o modalitate eficientă de a surprinde modificările riscului general.

Adăugarea de noi biomarkeri

Utilizarea altor biomarkeri decât troponina cardiacă pentru stratificarea riscului în IM este discutată în Capitolul 8. Aici oferim o perspectivă suplimentară asupra integrării acestor biomarkeri suplimentari în stratificarea riscului clinic.

Proteina C-reactivă

Sintetizat de hepatocite ca răspuns la stimularea chemokinelor (în special interleukina-6), markerul inflamator sistemic în fază acută CRP a fost studiat pe larg în rândul pacienților cu ateroscleroză și IM acut și există dovezi că CRP în sine poate fi implicată în cascada aterotrombotică.49 realizat.50 Deși există o creștere gradată a mortalității, un nivel CRP mai mare de 10 mg/L este asociat cu cel mai mare risc de mortalitate cardiovasculară. CRP a fost utilizat împreună cu Scorul de risc GRACE pentru a prezice mortalitatea, dar valoarea sa incrementală este neclară; într-un studiu mic pe 290 de pacienți cu SCA, niveluri crescute de CRP de înaltă sensibilitate au fost asociate cu evenimente spitalicești crescute, deși adăugarea CRP de înaltă sensibilitate la modelul GRACE nu a crescut statistica c (0,705 la 0,718; P = 0,46) sau a crescut reclasificarea netă. la scoruri de risc integrate bine validate nu este clar.

Peptide natriuretice

Secretată de ventriculi ca răspuns la întinderea mecanică și promovarea natriurezei și reducerea rezistenței vasculare sistemice, peptida natriuretică de tip B (BNP) și porțiunea N-terminală a peptidei pro-BNP (NT-pro-BNP) au fost utilizate pe scară largă în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Aceste peptide natriuretice sunt, de asemenea, predictori robusti ai riscului de deces și de insuficiență cardiacă nouă în spectrul SCA (vezi capitolul 8). BNP îmbunătățește, de asemenea, predicția riscului în combinație cu scorurile de risc stabilite. Într-o analiză a unui registru francez care prezenta infarct miocardic acut, pacienții mai în vârstă cu niveluri peste mediane ale nivelurilor NT-pro-BNP și scorurile de risc GRACE au avut o rată a mortalității cardiovasculare pe 1 an care se apropie de 50%.52 Într-un studiu pe 600 de pacienți care prezentau SCA-NSTE, adăugarea BNP fie la Scorul de

risc TIMIUA, fie la scorul de risc TIMIUA a îmbunătățit semnificativ scorul GRACE-NSTEMI. discriminarea pentru mortalitatea în spital.53 Cu toate acestea, într-un alt studiu care a evaluat utilizarea BNP în plus față de troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate în rândul pacienților stratificați inițial prin Scorul de risc GRACE, BNP nu a oferit o utilizare prognostică suplimentară pentru mortalitatea pe 1 an,54 deși statisticile c au fost mai mari de 0,85 pentru fiecare model.

Factorul de creștere-diferențiere 15

Factorul de diferențiere de creștere 15 (GDF-15) este o citokină din superfamilia factorului de creștere transformator-p care s-a demonstrat în modelele animale ca fiind reglată în sens pozitiv în condiții precum ischemia miocardică acută, leziunea de reperfuzie și insuficiența cardiacă. Într-o analiză a pacienților care s-au prezentat cu NSTE-ACS din studiul GuSTO-IV, nivelurile crescute de GDF-15 au fost asociate cu o mortalitate semnificativ crescută la 1 an (14,1% în cel mai înalt tertil vs. 1,5% în cel mai mic tertil; P <.001). În plus, un nivel GDF-15 mai mare de 1800 ng/L a fost un discriminator puternic, independent pentru mortalitate (c-statistic = 0,757) și a adăugat informații de prognostic independent de factorii tradiționali de risc cardiovascular și de biomarkeri.55 Mai multe studii au validat utilizarea GDF-15 împreună cu scorurile de risc validate pentru a îmbunătăți predicția mortalității după un IM acut. Printre pacienții cu NSTE-ACS, GDF-15 a adăugat la capacitatea generală de discriminare a scorului de risc GRACE pentru mortalitate la 5 ani (Figura 11-12).56 Eggers și colegii au găsit o îmbunătățire a discriminării doar de scorul GRACE la 453 de pacienți care s-au prezentat cu durere toracică. <.001) și indicele net de reclasificare (>0 de 0,58; P = .002) cu adăugarea GDF-15 la Scorul de risc GRACE în rândul pacienților care s-au prezentat cu NSTE-ACS.58

Suprimarea tumorigenicității 2

Suprimarea tumorigenicității 2 (ST2) este un membru al familiei interleukinei-1, este suprareglată în timpul stresului ischemic și mecanic miocardic și se crede că joacă un rol în remodelarea ventriculară după leziuni ischemice (vezi capitolul 8).59 Concentrația plasmatică ST2 este asociată independent cu o mortalitate crescută la pacienții cu IM, dar riscul de recurență nu este asociat cu chemie. Sabatine și colegii săi au demonstrat un rol complementar pentru predicția riscului folosind ST2 și NT-pro-BNP în plus față de factorii de risc clinici, cu o îmbunătățire a statisticii c de la 0,82 (IC 95%, 0,77 până la 0,87) la 0,86 (IC 95%, 0,81 până la 0,90)67. a arătat că combinarea ST2 și NT-pro-BNP cu Scorul de risc GRACE a crescut semnificativ discriminarea pentru mortalitatea la 30 de zile (statistica c = 0,82 pentru Scorul de risc GRACE, 0,90).60a

FIGURA 11-12 Curbele caracteristice de funcționare a receptorului care demonstrează beneficiul incremental al factorului de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) în combinație cu Scorul de risc GRACE pentru predicția mortalității pe termen lung. (De la Eggers KM, și colab.: Îmbunătățirea predicției riscului pe termen

lung La pacienții cu durere toracică acută: scorul de risc al Registrului global de evenimente coronariene acute [GRACE] este îmbunătățit de biomarkeri selectați pentru non-necroză. Am Heart J 160:88-94,2010.)

Pro-substanță P

Prosubstanța P, un substitut mai stabil al substanței tahichinină P a fost evaluată la pacienții care s-au prezentat cu IM acut și s-a dovedit a fi un predictor independent al riscului crescut de evenimente cardiace adverse majore (HR, 1,42; 95% CI, 1,10 până la 1,54) și deces și/sau IM repetat (HR, 1,40% până la .195% CI, .195). Interesant este că atunci când este utilizat împreună cu Scorul de risc GRACE, a reclasificat semnificativ pacienții, în special pacienții cu risc scăzut.61

Abordări integrate bazate pe biomarkeri

La fel cum combinarea diverșilor factori clinici și de laborator oferă un scor de risc integrat care poate discrimina riscul cu precizie, combinarea biomarkerilor într-un scor cantitativ ar fi de așteptat să îmbunătățească predicția riscului. O abordare multimarker folosită de Sabatine și colegii săi a demonstrat o predicție îmbunătățită a riscului de deces, IM și/sau insuficiență cardiacă la 6 luni în rândul pacienților cu SCA în studiile OPUS-TIMI 16 și TACTICS-TIMI 18. pro-vasopresină (copeptină), pro-adrenomedulină regională mijlocie și peptidă natriuretică pro-atrială mijlocie regională în rândul pacienților care se prezintă cu NSTE-ACS în studiul MERLiN-TIMI 36; au descoperit că concentrațiile mari ale fiecărui biomarker au fost asociate cu risc crescut de deces cardiovascular sau insuficiență cardiacă, chiar și după ajustarea multivariabilă. În plus, fiecare biomarker a menținut o asociere independentă cu moartea cardiovasculară și/sau insuficiența cardiacă după ajustarea pentru biomarkeri mai frecvent utilizați, cum ar fi BNP troponina I, ST2, proteina plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A) și mieloperoxidaza.64

Deși mai multe studii au demonstrat fezabilitatea utilizării unei strategii multimarker în stratificarea riscului după infarct miocardic acut, puține studii au demonstrat că o astfel de strategie împreună cu scorurile de risc stabilite oferă îmbunătățiri convingătoare din punct de vedere clinic în discriminare sau reclasifică pacienții mai bine decât doar un scor de risc bine validat.

Căi de tratament bazate pe stratificarea timpurie a riscului

Integrarea stratificării timpurii a riscului în luarea deciziilor clinice diferă pentru STEMI față de NSTEMI. Printre pacienții care prezintă STEMI, scopul terapiei este reperfuzia în timp util a vasului oclus. PCI primară este metoda preferată și forma dominantă de reperfuzie pentru STEMI (vezi capitolul 13 și capitolul 17). Cu toate acestea, terapia fibrinolitică poate fi rezonabilă la pacienții adecvați, în special la pacienții cu risc scăzut și mediu, care nu pot primi ICP primar în timp util (vezi capitolul 14). Claeys și colegii au stratificat 5295 de pacienți după Scorul de risc TIMI pentru STEMI și au demonstrat o reducere a mortalității în spital în rândul pacienților cu risc crescut (Scor de risc TIMI >7) cărora li s-a efectuat PCI primară (23,7% vs. 30,6%; P = 0,03), dar au găsit doar beneficii marginale în rândul

pacienților cu risc intermediar (2,9% vs. = 3,9%; 0,30) și pacienți cu risc scăzut (0,3% vs. 0,4%; P = 0,60).65 În studiul STREAM, care a evaluat o strategie fibrinolitică în rândul pacienților cu STEMI care nu au putut fi supuși ICP primar în 60 de minute, nu a existat nicio diferență între obiectivul final compozit primar între cele două strategii (HR, 0,18% IC6, 0,18% IC6, 0,0,9% IC6, 0,6%). În plus, nu a existat nicio interacțiune în analiza subgrupului după stratificarea pacienților după Scorul de risc TIMI (Pinteraction = .71).66

În rândul pacienților cu NSTEMI, stratificarea inițială a riscului este critică în conducerea strategiei inițiale de management (vezi capitolul 16). Pacienții cu angină refractară, insuficiență cardiacă nouă sau care se agravează sau insuficiență mitrală, instabilitate hemodinamică, angină recurentă sau instabilitate electrică trebuie să fie supuși unei terapii invazive imediate. Cu toate acestea, pentru alți pacienți care prezintă un SCA-SSTE cert sau probabil, ghidurile recomandă în prezent fie o strategie invazivă precoce, fie o strategie condusă de ischemie constând în terapie medicală inițială și escaladare dacă este ineficientă.36

Deși mai multe studii, inclusiv meta-analize cuprinzătoare, au demonstrat că o strategie invazivă de rutină este în general superioară unei strategii invazive selective sau unei strategii bazate pe ischemie, aceasta din urmă poate fi adecvată la pacienții cu risc scăzut, care sunt definiți ca având un scor GRACE mai mic de 109 sau un scor de risc TIMI pentru UA-NSTEMI de 0 la 1-10 (Figura 1-10). Printre pacienții supuși unei strategii invazive, Scorul de risc GRACE poate fi util pentru a decide între o strategie invazivă precoce (angiografie coronariană în 24 de ore) sau o strategie invazivă întârziată. În studiul TIMACS (Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome), 3031 de pacienți cu NSTE-ACS au fost randomizați la intervenție precoce de rutină (angiografie coronariană în 24 de ore) sau intervenție întârziată (>36 ore). Deși nu a existat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește rezultatul compozit primar de deces, IM sau accident vascular cerebral la 6 luni (HR, 0,85; IC 95%, 0,68 până la 1,06), o strategie invazivă precoce a fost superioară la pacienții cu un scor de risc GRACE mai mare de 140 (HR, 0,65; liniile directoare susțin o strategie invazivă timpurie în rândul pacienților cu un scor de risc GRACE mai mare de 140 (risc estimat de deces în spital > 3%), creștere în serie a troponinei cardiace sau depresie nouă a segmentului ST. O strategie invazivă întârziată (angiografie coronariană în 25 până la 72 de ore) poate fi adecvată în rândul pacienților cu un scor de risc GRACE de 109 până la 140 sau un scor de risc TIMI > 2, diabet, insuficiență renală, PCI recentă, intervenție chirurgicală anterioară de bypass coronarian sau tulburări sistolice ale funcției ventriculare stângi.36

STRATIFICAREA RISCURILOR PRE DESCĂRCARE

Utilizarea testelor neinvazive pentru ischemie

Utilizarea testării neinvazive la pacienții care urmează un IM acut este discutată în capitolul 30. În 1979, Theroux și colegii săi au demonstrat că pacienții cu un test anormal pe bandă de alergare cu o zi înainte de externare după un IM au avut rate crescute de angină și mortalitate la 1 an (P < 0,001), constatări care au fost confirmate de atunci pe tot spectrul

ACS. Prin urmare, la pacienții cu STEMI, ghidurile actuale oferă o recomandare de clasa I pentru testarea neinvazivă pentru ischemie înainte de externare în rândul pacienților care nu au fost supuși angiografiei coronariene și nu au caracteristici cu risc ridicat pentru care ar fi justificată angiografia și o indicație de clasa IIb pentru testarea neinvazivă pentru a identifica semnificația funcțională a unei leziuni detectate după efort și pentru a ghida prescripția angiografiei după efort39.

Pentru pacienții care prezintă NSTEMI, imagistica neinvazivă poate fi un instrument util pentru a identifica pacienții cu risc crescut pentru care o strategie invazivă poate fi mai adecvată. Orientările actuale susțin utilizarea testării neinvazive la pacienții internați cu risc scăzut și mediu, care nu au suferit de ischemie timp de 12 până la 24 de ore.36

Risc de moarte subită cardiacă

Vezi Capitolul 28. Evaluarea funcției ventriculare stângi este un element critic al stratificării riscului post-IM în timpul spitalizării index. Selecția dintre abordările de evaluare a funcției ventriculare stângi este discutată în capitolul 30. Pentru pacienții supuși unei strategii invazive, evaluarea funcției ventriculare stângi este adesea efectuată cu ventriculografie cu contrast în timpul cateterismului cardiac. Cu toate acestea, ecocardiografia este cea mai comună metodă de evaluare a funcției ventricularului stâng atât global, cât și regional.

DIRECȚII VITORIALE

Modelele actuale de predicție a riscului, care încorporează ponderi întregi pentru factorii de risc clinici, de prezentare și bazați pe biomarkeri, discriminarea comercială pentru simplitate și ușurință în utilizare. Este posibil ca acest compromis să nu mai fie necesar, deoarece sistemele electronice de înregistrări medicale pot fi capabile să integreze cantități mari de date despre pacient pentru a calcula automat riscul clinic după un eveniment acut de IM. Troponinele de înaltă sensibilitate pot fi utilizate pentru detectarea mai devreme a IM și pentru stratificarea riscului. Utilizarea evaluării cantitative a riscului ar trebui să permită un triaj mai rațional al pacienților la nivelul de monitorizare și externare timpurie, deși trebuie depusă mai multă muncă pentru a oferi căi practice de îngrijire validate, bazate pe evaluarea optimă a riscului timpuriu.

În epoca „medicinei de precizie”, modelele viitoare de predicție a riscurilor vor putea să profite de progrese semnificative în tehnologiile moleculare de mare capacitate („omice”), încorporând semnături moleculare unice în modelele actuale de predicție pentru a crește discriminarea. Studiile, cum ar fi Studiul MURDOCK (Measurement to Understand the Reclassification of Disease of Cabarrus and Kannapolis) Cardiovascular Disease Study, captează nu numai date clinice detaliate despre factorii tradiționali de risc cardiovascular, ci și ADN (genomică), ARN (transcriptomică), proteine (proteomică) și metaboliți (metabolomic) pentru a dezvolta date mai robuste de predicție a bolilor cardiovasculare6 pentru a dezvolta un instrument de predicție mai robust al riscului cardiovascular8.

Referințe clasice

Antman EM, et al.: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: o metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice, JAMA 284(7):835-842, 2000.

Braunwald E: Angina instabilă. O clasificare, Circulation 80(2):410-414, 1989.

Eagle KA, et al.: Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut: estimarea riscului de deces după externare la 6 luni într-un registru internațional, JAMA 291(22):2727-2733, 2004.

Granger CB, et al.: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events, Arch Intern Med 163(19):2345-2353, 2003.

Killip 3rd T, Kimball JT: Tratamentul infarctului miocardic într-o unitate de îngrijire coronariană. O experiență de doi ani cu 250 de pacienți, Am J Cardiol 20(4):457-464, 1967.

Morrow DA, și colab.: Scorul de risc TIMI pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: un scor clinic convenabil pentru evaluarea riscului la prezentare: un nPA intravenos pentru tratamentul infarctului miocardului precoce II substudiu, Circulation 102(17):2031-2037, 2000.

Theroux P, et al.: Valoarea prognostică a testării de efort imediat după infarctul miocardic, N Engl J Med 301(7):341-345, 1979.

Referințe

Mozaffarian D, și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, Circulation 131(4):e29-e322, 2015.

Go AS, et al.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, NEngl J Med 351(13):1296-1305, 2004.

Chin CT, și colab.: Tendințe în rezultatele în rândul pacienților în vârstă cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST, Am Heart J 167(1):36-42, e1, 2014..

Holmes Jr DR, și colab.: Efectul vârstei asupra rezultatului cu angioplastia primară versus tromboliza, J Am Coll Cardiol 33(2):412-419, 1999.

Mathews R și colab.: Sângerare majoră în spital în timpul îngrijirii infarctului miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST: derivarea și validarea unui model din ACTION Registry®-GWTG™, Am J Cardiol 107(8):1136-1143, 2011.

Damman P, și colab.: Efectele vârstei asupra rezultatelor pe termen lung după o strategie invazivă invazivă sau selectivă de rutină la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o analiză în colaborare a datelor individuale din studiile FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR), Heart (British Cardiac Society) 972-2123, 978-(312).

Yan AT, și colab.: Înțelegerea stratificării riscului de către medici a sindroamelor coronariene acute: perspective din Registrul Canadian ACS 2, Arch Intern Med 169(4):372-378, 2009.

Dey S, et al.: Diferențele legate de sex în prezentarea, tratamentul și rezultatele în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute: Registrul global al evenimentelor coronariene acute, Heart (British Cardiac Society) 95(1):20-26, 2009.

Coventry LL, Finn J, Bremner AP: Diferențele de sex în prezentarea simptomelor în infarctul miocardic acut: o revizuire sistematică și meta-analiză, Heart Lung 40(6):477-491, 2011.

Diercks DB, et al.: Diferențele de gen în timp până la prezentarea infarctului miocardic înainte și după o campanie națională de conștientizare cardiovasculară a femeilor: o analiză temporală din Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) și National Cardiovascular Data Registry Acute Intervention Coronary Outcom Treatment Guidelines and Network-NCDR Registry-GWTG), Am Heart J 160(1):80-87, e3, 2010.

Bucholz EM, et al.: Diferențele de sex în mortalitatea pe termen lung după infarctul miocardic: o revizuire sistematică, Circulation 130(9):757-767, 2014.

Berger JS, et al.: Diferențele de sex în mortalitatea în urma sindroamelor coronariene acute, JAMA 302(8):874-882, 2009.

O'Donoghue M, și colab.: Strategii invazive timpurii vs conservatoare de tratament la femei și bărbați cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză, JAMA 300(1):71-80, 2008.

Hasin T, et al.: Comparație între tratamentul și rezultatul sindromului coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat versus pacienții fără diabet zaharat, Am J Cardiol 103(6):772-778, 2009.

Elbarouni B, et al.: Modificări temporale în managementul și rezultatul pacienților diabetici canadieni internați pentru sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST, Am Heart J 162(2):347-555, e1, 2011.

Donahoe SM, et al.: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, JAMA 298(7):765-775, 2007.

Fihn SD, și colab.: 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Actualizare concentrată a ghidului pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines și al Asociației Americane pentru Chirurgie Toracică, Asociația Preventivă, Societatea de Angiografie și Cardiovasculară Preventivă, Societatea de Prevenție Cardiovasculară și Asociația Cardiovasculară of Thoracic Surgeons, Circulation 130(19):1749-1767, 2014.

Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH: Revascularizarea arterelor coronare la pacienții cu diabet zaharat, Circulation 128(15):1675-1685, 2013.

Hakeem A, Bhatti S, Chang SM: Screening și stratificarea riscului de boală coronariană în stadiul final al bolii renale, JACC Cardiovascular Imaging 7(7):715-728, 2014.

Hanna EB, et al.: Caracteristicile și rezultatele în spital ale pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST și boală renală cronică supuși intervenției coronariene percutanate, JACC Cardiovasc Interv 4(9):1002-1008, 2011.

Mehran R, et al.: Un scor de risc pentru a prezice sângerarea la pacienții cu sindroame coronariene acute, J Am Coll Cardiol 55(23):2556-2566, 2010.

Saltzman AJ, și colab.: Impactul pe termen lung al bolii cronice de rinichi la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară: studiul HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct), JACC Cardiovascular Interventions:19014,190 2011.

Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV: Modele și rezultate ale transfuziei de celule roșii din sânge la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate, JAMA 311(8):836-843, 2014.

Szummer K, și colab.: Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: date de la Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated Conforme Recommended Therapies (SWEDEHEART), Circulation 1852-(805)

Charytan DM, și colab.: Angiografia timpurie la pacienții cu boală renală cronică: o revizuire sistematică în colaborare. Jurnalul clinic al Societății Americane de Nefrologie, CJASN 4(6): 1032-1043, 2009.

Szummer K, și colab.: Cockcroft-Gault este mai bună decât formula de studiu Modificarea dietei în bolile renale pentru a prezice rezultatul după un infarct miocardic: date din sistemul web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea îngrijirii bazate pe dovezi în bolile de inimă evaluate în conformitate cu terapiile recomandate (SWEDEHEART), Am Heart J 896,29-(60).

Robertson JO, et al.: Impactul fumatului de țigară asupra extinderii bolii coronariene și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o analiză din studiul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), JACC Cardiovasc Interv 7(4):372-30149.

Zhang YJ, et al.: Fumatul este asociat cu rezultate clinice adverse la pacienții supuși revascularizării cu PCI sau CABG: The SYNTAX Trial at 5-year follow-up, J Am Coll Cardiol 65(11):1107-1115, 2015.

Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă, Circulation 121(24):2681-2691, 2010.

Bhatt DL, et al.: Boală polivasculară anterioară: factor de risc pentru rezultatele ischemice adverse în sindroamele coronariene acute, Eur Heart J 30(10):1195-1202, 2009.

Subherwal S, și colab.: Boală polivasculară și rezultate cardiovasculare pe termen lung la pacienții vârstnici cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5(4):541-549, 2012.

Fuster V, Sweeny JM: Aspirina: o privire de ansamblu asupra terapiei istorice și contemporane, Circulation 123(7):768-778, 2011.

Floyd CN, Ferro A: Mecanisme de rezistență la aspirină, Pharmacology Therapeutics 141(1):69-78, 2014.

Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY: Aspirina and aspirin resistance in coronary artery disease, Curr Opin Pharmacol 13(2):242-250, 2013.

Fihn SD, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Preventivă Cardiovasculară, Angiografie și intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici, J Am Coll Cardiol 60(24): e44-e164, 2012.

Amsterdam EA, et al.: Ghidul AHA/ACC 2014 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/ Grupul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 64(24): e139-e228, 2014.

Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V: Scoruri de risc în sindromul coronarian acut și intervenția coronariană percutanată: o revizuire, Am Heart J 165(4):441-450, 2013.

Scirica BM: Sindromul coronarian acut: instrumente emergente pentru diagnostic și evaluarea riscului, J Am Coll Cardiol 55(14):1403-1415, 2010.

O'Gara PT, et al.: Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru gestionarea infarctului miocardic cu supradenivelare ST: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 61(4):e78-e140, 2013.

Carmo P, et al.: Monitorizarea continuă a segmentului ST adaugă informații de prognostic scorurilor de risc TIMI, PURSUIT și GRACE? Ann Noninvasive Electrocardiol 16(3):239-249, 2011.

Scirica BM, et al.: Ischemia detectată la electrocardiografie continuă după sindromul coronarian acut: observații din MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindromul coronarian acut fără elevație ST-Tromboliza în infarctul miocardic, 36 Cardiol J Am) 53(16):1411-1421,2009.

Braunwald E, Morrow DA: Angina instabilă: este timpul pentru un recviem? Circulație 127(24): 2452-2457, 2013.

Grinstein J, și colab.: Implicații prognostice ale creșterii troponinei cardiace la nivel scăzut folosind troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate, Clin Cardiol 38(4):230-235, 2015.

Abu-Assi E, et al.: Scorurile de risc GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) își mențin încă performanța de predicție a mortalității în era managementului contemporan al sindroamelor coronariene acute?, Am Heart J 160(5):826-834, 2010. e1-e3.

Gonzalez-Pacheco H, et al.: Scorul de risc TIMI pentru STEMI prezice mortalitatea în spital și evenimentele adverse la pacienții fără șoc cardiogen supuși angioplastiei primare, Archivos de Cardiologia de Mexico 82(1):7-13, 2012.

Cook NR: Evaluarea statistică a modelelor de prognostic versus diagnostic: dincolo de curba ROC, Clin Chem 54(1):17-23, 2008.

Westerhout CM, et al.: Modelarea dinamică a mortalității de 90 de zile la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST supuși intervenției coronariene percutanate primare, Am Heart J 165(3):354-362, e2, 2013.

Amin ST, et al.: Scorul de risc dinamic TIMI pentru STEMI, J Am Heart Assoc 2(1), 2013. e003269.

Yousuf O, și colab.: Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate și boli cardiovasculare: o credință hotărâtă sau o legătură evazivă? J Am Coll Cardiol 62(5):397-408, 2013.

Roubille F, et al.: Scor biomarkeri multipli fezabil de rutină pentru a prezice prognosticul după STEMI revascularizat, Eur J Intern Med 21(2):131-136, 2010.

Correia LC, et al.: Proteina C reactivă adaugă valoare prognostică scorului GRACE în sindroamele coronariene acute? Arquivos Brasileiros de Cardiologia 102(5):449-455, 2014.

Lorgis L, și colab.: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice N-terminale pro-creier la persoanele în vârstă cu infarct miocardic acut: studiu observațional prospectiv, BMJ 338, b1605, 2009.

Garcia-Alvarez A, et al.: Valoarea suplimentară a peptidei natriuretice de tip B privind discriminarea pacienților cu risc de mortalitate după un sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 3(2):132-140, 2014.

Meune C și colab.: Performanța scorului GRACE în prezicerea rezultatului în spital și pe 1 an în era testelor de troponine cardiace de înaltă sensibilitate și peptidei natriuretice de tip B, Heart (British Cardiac Society) 97(18):1479-1483, 2011.

Chan D, Ng LL: Biomarkeri în infarctul miocardic acut, BMC Medicine 8:34, 2010.

Eggers KM, et al.: factor de diferențiere de creștere-15 pentru predicția riscului pe termen lung la pacienții stabilizați după un episod de sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, Circ Cardiovasc Genet 3(1):88-96, 2010.

Eggers KM, și colab.: Îmbunătățirea predicției riscului pe termen lung la pacienții cu durere toracică acută: scorul de risc al Registrului global al evenimentelor coronariene acute (GRACE) este îmbunătățit de biomarkeri selecționați pentru nonnecroză, Am Heart J 160(1):88-94, 2010.

Widera C și colab.: Ajustarea scorului GRACE prin factorul de diferențiere de creștere 15 permite o apreciere mai precisă a riscului în sindromul coronarian acut fără elevație ST, Eur Heart J 33(9):1095-1104, 2012.

Richards AM, Di Somma S, Mueller T: ST2 în bolile cardiace ischemice stabile și instabile, Am J Cardiol 115(7 Suppl):48b-58b, 2015.

Sabatine MS și colab.: Roluri complementare pentru biomarkerii tulpinii biomecanice ST2 și peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST, Circulation 117(15):1936-1944, 2008.

60a. Dhillon OS, et al.: Stratificarea riscului înainte de descărcare de gestiune în STEMI neselectat: există un rol pentru ST2 sau ligandul său natural IL-33 în comparație cu markerii de risc contemporani? Int J Cardiol 167(5):2182-2188, 2012.

Ng LL, et al.: Pro-substance p pentru evaluarea riscului în infarctul miocardic acut, J Am Coll Cardiol 64(16):1698-1707, 2014.

deFilippi CR: Seliger SL. Biomarkeri pentru prognostic după sindroame coronariene acute: timpuri noi și statistici, J Am Coll Cardiol 54(4):365-367, 2009.

Eggers KM, et al.: Valoarea prognostică a biomarkerilor în timpul și după sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, J Am Coll Cardiol 54(4):357-364, 2009.

O'Malley RG, și colab.: Performanța prognostică a biomarkerilor multipli la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: analiză din studiul MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST-Thromboly In Card Am 36) 63(16):1644-1653, 2014.

Claeys MJ, et al.: Contemporary mortality differences between primary percutaneous coronary intervention and thrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarct, Arch Intern Med 171(6):544-549, 2011.

Armstrong PW, et al.: Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarct, N Engl J Med 368(15):1379-1387, 2013.

Mehta SR, et al.: Early versus delayed invazive intervention in acute coronary syndromes, N Engl J Med 360(21):2165-2175, 2009.

Shah SH, et al.: Reclasificarea riscului cardiovascular folosind biosemnături clinice și moleculare integrate: proiectare și justificare pentru măsurarea pentru a înțelege reclasificarea bolii Cabarrus și Kannapolis (MURDOCK) Horizon 1 Cardiovascular Disease Study, Am Heart J 160(3):371-379, e2.

Practică clinică/Controverse

Evaluarea departamentului de urgență a pacientului cu risc scăzut: pe cine puteți trimite acasă?

Benjamin M. Scirica

INTRODUCERE

Din cele peste 8 milioane de vizite la departamentele de urgență (ED) din Statele Unite pentru durere în piept sau alte simptome ischemice potențiale, doar o mică minoritate va da un diagnostic de sindrom coronarian acut (SCA). Mai puțin de 5% dintre pacienții astfel afectați se vor dovedi a avea infarct miocardic (IM) cu denivelarea ST și doar aproximativ o pătrime va primi diagnosticul final de SCA fără denivelarea ST (SCA-NSTE). scenarii clinice provocatoare cu care cardiologi, medicii de urgență și furnizorii de asistență medicală primară se confruntă zilnic.

Durerea toracică și abdominală sunt cele mai frecvente două simptome care determină vizitele la urgențe în Statele Unite (vezi capitolul 6), cu un volum care a rămas relativ stabil în ultimul deceniu. Cu toate acestea, practica în sala de urgență și evaluarea în spital a acestor pacienți a evoluat considerabil. În comparație cu un deceniu în urmă, mai mulți pacienți spitalizați cu dureri toracice sunt acum supuși unor studii imagistice avansate, cum ar fi ecocardiografia, tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, așa cum este evidențiată de o schimbare a frecvenței unor astfel de imagini de la doar 3,4% în 1999 la 15,9% dintre pacienții în 2008. instituție sau să moară decât pacienții cu alte plângeri principale, cum ar fi durerea abdominală. În ciuda faptului că rata de admitere, transfer sau deces a scăzut în ultimul deceniu, de la 42,5% în 1990 la 35,2% în 20082, sarcina evaluării pacienților cu durere toracică în ED și eforturile de a aborda rata de obicei ridicată a complicațiilor continuă să creeze cerințe extraordinare asupra sistemului de sănătate.

Prezentarea clinică a pacienților cu suspectare de infarct miocardic și considerentele cheie în abordarea generală a evaluării lor sunt discutate în Capitolul 6. Principiile din spatele utilizării optime a troponinei cardiace (cTn) sunt abordate în Capitolul 7. Alți biomarkeri sunt discutați în Capitolul 8, iar utilizarea imagistică este descrisă în Capitolul 9. pacienții

pentru care probabilitatea ca un SCA să fie cauza simptomelor lor este considerată a fi foarte scăzută. O abordare eficientă pentru evaluarea acestor pacienți cu „probabilitate scăzută” ar trebui să minimizeze timpul până la diagnostic, să reducă nevoia de teste suplimentare și să limiteze durata spitalizării, evitând în același timp externarea eronată a pacientului cu SCA. Studiile mai vechi sugerează că până la 2% dintre pacienții cu IM acut pot fi externați în mod eronat din SU. În epoca actuală, o rată acceptabilă de „rătăcire” pentru MI este în general privită ca mai mică de 1%.1

DEFINIREA „PACIENTULUI CU PROBABILITATE MICĂ”

Înainte de a defini populația specifică de pacienți care pot fi externați în siguranță din UR, merită să facem distincția între etichetele „probabilitate scăzută” și „risc scăzut”, deoarece acești doi termeni sunt adesea interschimbați în mod liber în discutarea durerii toracice și a SCA. În caracterizarea acestor pacienți, se preferă să se specifice „probabilitate scăzută” pentru prezența SCA, mai degrabă decât „risc scăzut”, care este folosit cel mai frecvent în estimarea probabilității evenimentelor cardiovasculare ulterioare (vezi și Capitolul 6). Stratificarea riscului este un pas critic în evaluarea pacienților cu SCA documentat și încorporează multe dintre aceleași caracteristici clinice utilizate pentru diagnostic. Cu toate acestea, estimările de risc și implicațiile clinice la această populație de pacienți sunt mult diferite de cele la pacienții supuși evaluării pentru simptome suspectedischemice. De exemplu, un pacient poate avea o probabilitate mare de SCA și, prin urmare, merită spitalizare, dar are un risc moderat sau scăzut pentru evenimente cardiovasculare ulterioare (vezi Figura 6-2). Stratificarea riscului la pacienții cu SCA documentat este revizuită în detaliu în Capitolul 11.

CONSIDERAȚII PENTRU DEFINIREA PROBABILITĂȚII ȘI EXCLUSAREA SINDROMULUI CORONARIAN ACUT

Evaluarea pacientului cu suspiciune de simptome ischemice integrează, cel puțin, stările comorbide ale pacientului, istoricul și prezentarea, precum și constatările electrocardiografice. Majoritatea pacienților, cu excepția celor cu cea mai mică probabilitate de ischemie, vor avea, de asemenea, cel puțin un biomarker de necroză (adică, cTn) măsurat în evaluarea lor. Deciziile cu privire la testarea neinvazivă ulterioară în general și care modalitate în special este cea mai potrivită, rămân controversate. Cel mai dificil aspect al identificării pacienților cu o probabilitate scăzută pentru SCA este absența unui singur test „standard de aur” pentru această entitate clinică. Testele troponinei identifică leziunea miocardică, dar nu și cauza de bază (vezi capitolul 7). Diagnosticul de IM se face pe baza scenariului clinic, a rezultatelor testelor și, în cele din urmă, a judecății medicale.

În funcție de caracteristicile clinice și de constatările electrocardiografice, majoritatea pacienților pot fi clasificați în grupuri cu probabilitate foarte scăzută, scăzută, intermediară sau mare (vezi și capitolul 6). Această prima estimare imediată a probabilității este importantă, deoarece valoarea tuturor testărilor ulterioare depinde de probabilitatea pretestării bolii. De obicei, testarea suplimentară este cea mai utilă la acei pacienți cu probabilitate intermediară pretest (Figura 12-1). La pacienții cu o probabilitate mare

înainte de testare, chiar și un test ulterior „negativ” nu ar fi liniștitor, deoarece este probabilă o rată de fals negativi mai mare decât acceptabilă. În schimb, la pacienții cu probabilitate foarte mică, un rezultat pozitiv al testului este mult mai probabil să fie un fals pozitiv decât să reprezinte identificarea bolii „adevărate”. În termeni practici, această circumstanță ar putea corespunde cu măsurarea cTn la o femeie de 25 de ani cu un istoric de 3 zile de disconfort toracic ameliorat cu un antiacid. Alternativ, un nivel inițial normal de cTn nu ar fi complet liniștitor la un pacient de 75 de ani cu diabet zaharat și boală vasculară care se prezintă cu disconfort toracic tipic.

În managementul inițial al pacienților cu suspiciune de ischemie, este adesea mai important să se excludă sindroamele ischemice instabile decât să se „regleze” definitiv diagnosticul de SCA. Evaluarea probabilității înainte de testare a bolii este la fel de importantă în excluderea unei astfel de boli ca și în diagnosticul final. Pentru a decide dacă un test este adecvat pentru a exclude o boală, trebuie să se ia în considerare prevalența de bază a bolii luate în considerare și specificul testului pentru a exclude boala. De exemplu, așa cum s-a discutat mai departe, o angiografie tomografie computerizată (CT) ar fi inutilă pentru a exclude SCA la un pacient cu boală coronariană documentată. În mod similar, măsurarea cTn de înaltă sensibilitate la un pacient cu boală renală în stadiu terminal și hipertrofie ventriculară stângă severă va produce rezultate care pot fi dificil de interpretat.

Boala coronariană stabilă versus instabilă

O altă distincție importantă relevantă pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de SCA este diferența dintre stabil

boala coronariană și o leziune coronariană instabilă care precipită SCA. Deși prezența bolii coronariene ■z cunoscute crește probabilitatea de a dezvolta SCA, pacienții cu boală coronariană stabilă prezintă de obicei cauze nonischemice sau chiar noncardiace ale simptomelor toracice. Pacienții pot avea boală coronariană asimptomatică subiacentă și pot prezenta simptome simptomatice ale bolii de reflux gastrointestinal (BRGE). Astfel, diagnosticarea prezenței bolii coronariene nu echivalează cu o diagnoză a SCA - o greșeală care se face în mod obișnuit atât în practica clinică, cât și în investigația clinică. Scenariul clinic de prezentare este esențial pentru stabilirea diagnosticului de SCA.

ZD

Identificarea pacientului cu probabilitate redusă

Deși sunt disponibili mulți algoritmi diferiți pentru definirea | Având o probabilitate scăzută pentru prezența SCA, toate sistemele de clasificare încorporează elemente de istorie, examen fizic, electrocardiogramă și biomarkeri cardiaci (vezi și capitolul 6). Definirea probabilității scăzute înseamnă, în acest sens, excluderea acelor caracteristici clinice care identifică un pacient cu probabilitate mare. În mod specific, pacienții sunt considerați a avea o probabilitate scăzută de SCA dacă nu prezintă simptome tipice de durere toracică, inclusiv angină similară anginei anterioare, sau durere sau disconfort în piept și braț stâng (vezi Figura 6-4). Pacienții cu probabilitate scăzută tind să fie mai tineri și să aibă mai puțini

factori de risc identificabili pentru boli cardiovasculare. În cadrul acestei paradigme, este dificil, de exemplu, să se clasifice un pacient în vârstă de peste 70 de ani cu antecedente de diabet zaharat ca având în mod inerent o probabilitate scăzută pentru SCA, indiferent de scenariul clinic. La examinarea fizică, pacientul cu probabilitate scăzută ar trebui să nu prezinte orice semn de supraîncărcare de volum sau boală vasculară extracardiacă. Pacienții sunt considerați a fi în grupul cu probabilitate scăzută dacă ECG-ul lor este normal în ceea ce privește modificările ischemice sau demonstrează, cel mult, aplatizarea undei T sau inversiuni mai mici de 0,1 mV Poate cel mai important, nivelurile inițiale ale biomarkerilor la un pacient cu probabilitate scăzută ar trebui să fie normale.

Epidemiologia pacienților cu probabilitate scăzută

Majoritatea pacienților care prezintă dureri în piept au o probabilitate scăzută sau intermediară de prezență a bolii coronariene instabile. Este dificil de estimat cu exactitate proporția exactă de pacienți clasificați ca probabilitate scăzută, din cauza definițiilor variabile ale probabilității scăzute în cadrul studiilor clinice, care se întind și pe cohorte eterogene. Cu aceste avertismente, între 25% și 40% dintre toți pacienții care prezintă durere în piept par să aibă o probabilitate scăzută de SCA.

PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC ACELERATE

Majoritatea strategiilor de identificare și triaj adecvat pacienților cu o probabilitate scăzută de SCA se bazează pe un tip de protocol de diagnostic accelerat. Aceste protocoale pot fi implementate în UR, în unități dedicate durerii toracice și în secțiile de spitalizare. Rambursarea actuală în Statele Unite recompensează sejururi mai scurte în spital, cu scopul de a mai mulți pacienți externați direct din ED și de a limita șederea în spital la mai puțin de 24 de ore. Astfel, valorile unui algoritm de succes, pe lângă asigurarea unei rate foarte scăzute de cazuri de SCA ratate, includ timpul până la externare și nevoia de testare ulterioară.

Scoruri de risc

Au fost propuse o varietate de scoruri de risc clinic pentru evaluarea pacienților cu simptome ischemice suspectate. Unele sunt derivate în mod specific de la populații largi de pacienți cu durere toracică, în timp ce altele fie implementează sau modifică scorurile de risc clinic existente care au fost inițial derivate la pacienții cu SCA stabilit. Un principiu cheie al unor astfel de scoruri este că șansa unui diagnostic final al unui IM este extrem de mică într-o populație cu probabilitate scăzută. Compararea performanței unui scor față de altul este o provocare din cauza diferențelor dintre criteriile de includere dintre studii și care biomarker de necroză a fost măsurat. De exemplu, același instrument de scor de risc va funcționa substanțial diferit dacă se folosește cTn în locul biomarkerului miocardic creatin kinază (CK-MB) (vezi capitolul 1 și capitolul 7).

Goldman și colegii săi au propus unul dintre cei mai vechi algoritmi cuprinzătoare în urmă cu trei decenii. Mulți dintre algoritmii dezvoltați ulterior au utilizat scoruri de risc, cum ar fi Scorul de risc Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI), Scorul de risc al Registrului global

al evenimentelor coronariene acute (GRACE) și Scorul de risc PURSUIT3, care inițial au fost derivate și validate în studii clinice sau registre de pacienți confirmate cu capitolul ACS1 (Security ACS1). Prin proiectare, aceste scoruri de risc prezic rezultate cardiovasculare majore la pacienții cu SCA și nu sunt suficient de sensibile și nici de specifice pentru a fi utilizate pentru diagnosticarea SCA. Chiar și modificarea scorului de risc TIMI4 prin acordarea de mai multă greutate nivelurilor anormale de cTn sau modificărilor ECG poate să nu fie suficient de sensibilă la scoruri de 0 pentru a permite descărcarea precoce.5

Alte studii au obținut scoruri noi cu scopul specific de a identifica populația de pacienți cu probabilitate scăzută care ar putea fi externați în siguranță fără testare ulterioară; Cu toate acestea, astfel de scoruri au întâmpinat limitări în ceea ce privește implementarea pe scară largă, deoarece rata fals-negative sau „raș" nu s-a demonstrat în mod constant a fi sub pragul general acceptat de 1%. Unul dintre scorurile de risc cele mai validate pentru durerea toracică este Scorul HEART, care evaluează pacienții pe cinci domenii – istoric, ECG, vârstă, factori de risc și troponina – pentru a genera un scor de la 0 la 10 (vezi Figura 6-6). În studiile de validare, riscul unui eveniment cardiac ulterior a fost mai mic de 1% la aproximativ o treime dintre pacienții cu un scor cardiac scăzut (de la 0 la 3).6

Toate scorurile de risc diagnostic folosesc un biomarker al necrozei cardiace. Includerea cTn îmbunătățește performanța diagnostică a tuturor scorurilor de risc, dar așa cum se discută mai departe în acest capitol, o singură măsurare a cTn nu este întotdeauna suficient de sensibilă pentru a exclude un diagnostic de SCA.

Un scor de risc dinamic este unul care va include date suplimentare colectate după prezentarea inițială. Majoritatea algoritmilor de identificare a pacienților cu probabilitate scăzută sau intermediară trebuie să fie dinamici, deoarece niciun test sau algoritm unic nu este suficient de sensibil sau specific atunci când se bazează doar pe evaluarea clinică și biochimică inițială.

„Excludeți infarctul miocardic"

Din punct de vedere istoric, pacienților care prezentau suspecte de sindroame ischemice li s-a dat diagnosticul clasic de „exclude MI" („R/O MI"), care era de fapt o strategie de diagnostic, mai degrabă decât un diagnostic. Strategia a inclus ECG-uri în serie și măsurători de biomarkeri la 8 ore distanță (de obicei, un total de trei), urmate de un test de efort. Odată cu trecerea de la CK-MB la cTn, multe instituții omit acum a treia evaluare a biomarkerului și scurtează intervalul dintre măsurători la 3 până la 6 ore (vezi capitolul 7). Chiar și cu un număr redus de măsurători ale biomarkerilor și intervale de timp mai scurte, evaluarea poate necesita 18 până la 36 de ore, în funcție de disponibilitatea unui protocol de testare la stres. În consecință, eforturile s-au concentrat acum pe identificarea unor algoritmi mai buni care vor facilita triajul timpuriu și externarea pacienților cu o probabilitate scăzută de SCA.

Scurtarea intervalului dintre evaluările repetate ale biomarkerilor este una dintre cele mai ușoare modalități de a accelera un protocol dinamic, dar întrebarea cât de scurt poate fi

intervalul rămâne controversată (vezi și Capitolul 7). Cu generațiile anterioare de teste biochimice, performanța analitică slabă și punctele de referință relativ ridicate au limitat detectarea unei creșteri precoce a biomarkerilor sau a nivelurilor scăzute de leziuni cardiace. Acest neajuns a fost depășit parțial în protocoalele originale R/O MI, necesitând 6 până la 8 ore între testele CK-MB. Chiar și testele cTn timpurii, deși superioare testelor CK-MB, nu au avut sensibilitatea de a detecta necroza devreme după debutul evenimentului și a fost necesară utilizarea măsurătorilor în serie la intervale similare pentru a menține sensibilitatea adecvată. Odată cu introducerea testelor de generație mai nouă pentru cTn (fără a include testele de înaltă sensibilitate discutate mai departe), testarea troponinei se poate face la intervale reduse de 0 și 3 ore, cu unii algoritmi care utilizează intervale de 2 ore.

Algoritmi integrati

Majoritatea algoritmilor contemporani de durere toracică încorporează o evaluare a probabilității bazată pe prezentarea clinică combinată cu două măsurători secvențiale cTn. Un algoritm relativ simplu, regula nord-americană a durerii toracice (vezi Figura 6-6), a identificat cu acuratețe o populație cu probabilitate scăzută, combinând doar un test de troponine cu trei caracteristici clinice la pacienții cu vârsta de 40 de ani sau mai tineri, cu utilizarea a două măsurători secvențiale de troponine pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 50 de ani.7 evidențiind problemele excluderii SCA la pacienții cu probabilitate pretest mai mare de boală.

Scorul HEART, care a folosit date din prezentarea clinică, a fost actualizat în calea HEART prin integrarea măsurătorilor seriale ale troponinei la 0 și 3 ore8 (Figura 12-2). Pacienții considerați a avea o probabilitate scăzută de SCA pe baza căii inimii (Scorul HEART de la 0 la 3 și teste negative seriale cTn), care au reprezentat aproximativ 50% din populația studiată, au fost externați acasă din ED fără teste suplimentare. Într-un studiu randomizat, comparativ cu îngrijirea standard, HEART Pathway a scăzut frecvența testelor cardiace, a redus durata spitalizării cu 12 ore și a crescut proporția de pacienți externați devreme. Niciun pacient din grupul cu risc scăzut nu a experimentat un eveniment cardiac ulterior.

La instituția noastră, am integrat Scorul HEART într-un algoritm dinamic pentru diagnosticarea suspectului de SCA. În algoritmul nostru, pacienții cu un scor cardiac scăzut la internare pot fi externați dacă debutul simptomelor a fost cu mai mult de 6 ore înainte de prezentare. Deoarece nu utilizăm un test de troponină cu sensibilitate ridicată, dacă un pacient se prezintă în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor, comandăm un al doilea cTn la 3 ore. Dacă această valoare este, de asemenea, sub percentila 99, atunci pacientul poate fi externat acasă fără teste suplimentare (Figura 12-3).

Mai multe studii au evaluat un protocol de diagnostic accelerat folosind teste convenționale cTn de 0 și 2 ore în combinație cu Scorul de risc TIMI. Studiul observațional Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial (ASPECT) a inclus 3582 de pacienți care au prezentat cel puțin 5 minute de durere toracică și fără supradenivelare a segmentului ST. Dintre cei 352 de pacienți (9,8%) clasificați ca având o probabilitate scăzută pentru SCA - un scor de risc

TIMI de 0, nicio modificare ECG ischemică și măsurători negative de troponine la 0 și 2 ore - doar 3 (0,9%) pacienți au avut un eveniment cardiac ulterior. Limitarea majoră a acestui protocol este că majoritatea pacienților cu durere toracică din această cohortă (aproximativ 90%) nu au îndeplinit criteriile stricte pentru externarea precoce fără testare ulterioară, limitându-i astfel utilitatea globală.9 Protocolul de diagnostic accelerat ASPECT a fost evaluat prospectiv într-un studiu pilot randomizat. Protocolul accelerat a dublat numărul de pacienți externați în decurs de 6 ore, comparativ cu algoritmul standard al testelor troponinei la 6 până la 12 ore după debutul durerii, deși acest studiu a fost prea mic pentru a stabili definitiv dacă acest algoritm a menținut o rată acceptabilă de „fals”10. Un alt studiu mai mare a evaluat același protocol într-o cohortă de pacienți din America de Nord. În general, aproape 50% dintre pacienți îndeplinesc criteriile de probabilitate scăzută, iar în această populație, doar 5 pacienți (0,9%) au prezentat un eveniment cardiac major în următoarele 30 de zile. Deoarece acest studiu a fost încorporat într-un studiu special conceput pentru a înrola numai pacienți cu probabilitate scăzută până la medie în evaluarea rolului angiografiei CT (CTA), proporția de pacienți cu probabilitate scăzută este probabil să fie artificial mare; cu toate acestea, rata evenimentelor ulterioare de 0,9% poate fi, de asemenea, fals crescută, deoarece patru dintre cele cinci evenimente cardiace au fost asociate cu proceduri de revascularizare, a căror semnificație clinică este dificil de interpretat, deoarece CTA, mai degrabă decât simptomele, a condus decizia pentru revascularizare coronariană.11

TROPONINA LA PACIENTUL CU PROBABILITATE MICĂ

Troponina cardiacă este markerul preferat pentru necroza miocardică și constituie o piatră de temelie a evaluării de laborator la pacienții cu suspiciune de simptome ischemice (vezi capitolul 7). Multe spitale au „retras” testul CK, cu excepția de a detecta necroza postrevascularizare sau pentru a detecta reinfarctul când troponina este încă crescută față de evenimentul inițial.

Teste de înaltă sensibilitate pentru troponina cardiacă

Introducerea unor teste de troponine mai sensibile a modificat semnificativ abordarea pacientului cu o probabilitate scăzută de ischemie. Mai multe studii au demonstrat acum că testele mai sensibile pentru cTn sunt capabile (1) să detecteze leziuni miocardice la niveluri mult sub cele pentru testele convenționale, schimbând astfel diagnosticul de angină instabilă la MI (vezi Capitolul 1)12; și (2) identificați necroza mai devreme decât testele mai vechi (Figura 12-4). Astfel, testele de înaltă sensibilitate pentru troponină (hsTn) îmbunătățesc și mai mult capacitatea de a identifica acei pacienți cu cea mai mică probabilitate de SCA. Creșterea concomitentă a proporției de pacienți fără SCA care au valori crescute ale hsTn este discutată în Capitolul 7. Creșterea sensibilității pentru identificarea necrozei miocardice (de orice tip) diminuează în mod necesar specificitatea pentru diagnosticul SCA. În mod similar, un nivel nedetectabil de hsTn crește sensibilitatea pentru excluderea ACS,

II

Calea INIMII

ID pacient

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

Scor HEART: **Evaluare inițială**

... ◻ A doua evaluare

Istorie:

Măsurare serială a troponinei de 3 ore:

Normal

Pozitiv

Calea INIMA:

Risc ridicat = scor HEART 4 sau mai mult sau orice troponină pozitivă

Risc scăzut = scor HEART 0-3 și troponine negative la 0 și 3 ore

Semnătura prezentului: Data:

Nume participant:

FIGURA 12-2 Algoritmul căii inimii (stânga) și formularul de evaluare a căii inimii (dreapta). IMC, indicele de masă corporală; CAD, boala coronariană; ECG, electrocardiogramă. (De la Mahler SA, Miller CD, Litt HI, et al: Performance of the 2-hour accelerated diagnostic protocol within the American College of Radiology Imaging Network PA 4005 cohort. Acad Emerg Med 22:452-460, 2015.)

deşi cu preţul identificării mai puţine pacienţi din această categorie cu probabilitate redusă. Deoarece testele hsTn nu sunt disponibile comercial în Statele Unite, majoritatea datelor din „lumea reală" despre hsTn provin din Europa, unde a fost folosită în practica clinică de ani de zile și acum a fost susținută pentru utilizarea într-o abordare de excludere de 1 oră în ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru gestionarea SCA-SSTE.13

Când sunt utilizate singure, testele hsTn au valori predictive negative variind de la 92% la 100%. Precizia diagnosticului este mai mică atunci când este măsurată devreme după

apariția simptomelor (mai puțin de 2 ore), dar este totuși superioară celei din testele convenționale de cTn.14-15 Variabilitatea valorilor predictive negative între studii se datorează diferențelor dintre populațiile de studiu, momentul testării în relație cu simptomele, proprietățile analitice ale testului și, cel mai important, punctul de tăiere utilizat. De exemplu, utilizarea unui punct de reducere a nivelului inferior de detecție (de exemplu, sub 3 ng/L pentru testul Roche hsTnT) dă o valoare predictivă negativă mult mai mare decât utilizarea punctului de reducere a percentilei 99 (14 ng/L). Compensația utilizării pragului inferior este că mai puțini pacienți vor fi clasificați ca probabilitate scăzută.16

Formularul de date SCAMP

Medic curant:

Dureri toracice combinate SCAMP: Departamentul de Urgențe

MRN:

ZONA DE IDENTIFICARE PACIENȚI

12

Admite la cardiologie

Admite la laboratorul de cateterism

(formular complet)

□ DA

Prezentare extrem de îngrijorătoare pentru ACS:

STEMI □ Angină instabilă

NSTEMI cert □ Angina de repaus

ECG dinamic □ Angina pectorală cu debut nou

modificări □ Creșterea anginei

Nume:

Data:

□ NU

Admiterea sau externarea pacientului pentru
diagnostic care nu are legătură cu durerea toracică cardiacă

□ DA

Cardiac

Insuficienţă cardiacă

Aritmie

Alte cardiace noncoronare

boala

Noncardiace

Musculo-scheletice

Gastrointestinal

Pulmonar

Alte:

Cea mai bună judecată clinică
pentru management
(formular complet)

□ NU

□ 7-10 puncte

□ 4-6 puncte

□ 0-3 puncte

Probabilitate SCAMP: mare

Probabilitate SCAMP: Intermediară

Probabilitate SCAMP: Scăzută

Recomandare SCAMP:

Recomandare SCAMP:

Admite la Cardiologie

Alocați unitășii de observare ED timp de 8 ore

Recomandare SCAMP:

>6 ore de la externarea ultimului episod pacient
<6 ore de la ultimul episod de durere   Comandă 3 ore de troponină

SCAMP Recomanda: Consultati medicul cardiolog al pacientului

SCAMP Recomanda: Consultati medicul cardiolog al pacientului

SCAMP Recomanda: Consultati medicul cardiolog al pacientului

Cardiologul pacientului: ◻ BWH ◻ Afară Ce măsuri ați luat:

Am vorbit cu cardiologul

Nu am încercat să iau legătura cu cardiologul

Nu am reușit să ajung la cardiolog

Pacientul nu are cardiolog

Cardiologul pacientului: ◻ BWH ◻ Afară Ce măsuri ați luat:

Am vorbit cu cardiologul

Nu am încercat să iau legătura cu cardiologul

Nu am reușit să ajung la cardiolog

Pacientul nu are cardiolog

Cardiologul pacientului: ◻ BWH ◻ Afară Ce măsuri ați luat:

Am vorbit cu cardiologul

Nu am încercat să iau legătura cu cardiologul

Nu am reușit să ajung la cardiolog

Pacientul nu are cardiolog

Evaluarea departamentului de urgență a pacientului cu risc scăzut: pe cine puteți trimite acasă?

PLANUL DVS. DE ÎNGRIJIRI:

◻ Admiteți în spital ca pacient internat:

Cardiologie

Medicină/Altele, deoarece:

PLANUL DVS. DE ÎNGRIJIRI:

◻ Alocaţi unităţii de observare ED

◻ Admiteţi în spital ca pacient internat: ◻Cardiologie ◻ Medicină/Alt MOTIVE:

◻

PLANUL DVS. DE ÎNGRIJIRI:

◻ Comandaţi troponină suplimentară în ED (CONTINUAŢI PE SPATE)

◻ 3 ore ◻ 6 ore, deoarece:__

Observaţia ED este plină

◻ Atribuiţi observaţiei ED, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Altele: __

Recomandarea cardiologului

◻

Alte:

◻ Eliberarea acasă, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Altele: __

◻ Consultaţi cardiologie, deoarece:

◻ Altele: __

◻ Păstraţi în ED (nu este atribuit observaţiei): (CONTINUARE PE SPATE)

Troponină suplimentară la:

◻ 3 ore ◻ 6 ore ◻ Altele:

MOTIV:

Observaţia ED este plină

Altele: __

◻ Admiteți în spital ca pacient internat: ◻Cardiologie ◻ Medicină/Alt MOTIVE:

◻

◻

◻

◻

Urmărirea supravegherii este completă Nevoile de îngrijire medicală ale pacientului Recomandarea cardiologului Altele:

◻ Atribuiți observației ED, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Altele: __

◻ Eliberarea acasă fără troponina a 2-a, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Altele: __

◻ Eliberarea acasă fără troponina a 2-a, deoarece:

>6 ore de la ultimul episod de durere

Recomandarea cardiologului

Altele: __

FIGURA 12-3 Evaluarea algoritmului de durere toracică de la Spitalul de Femei și Brigham (BWH). Această cale de practică, desemnată Standardized Clinical Assessment and Management Plan (SCAMP) (Institute for Relevant Clinical Data Analytics, Inc., Boston, MA; http://www.scamps.org), folosește Scorul HEART pentru a clasifica pacienții în categorii cu probabilitate scăzută, intermediară și mare. Pentru pacienții cu probabilitate scăzută, dacă simptomele au început mai devreme de 6 ore înainte de prezentare și testul inițial al troponinei este negativ, aceștia pot fi externați imediat acasă. Dacă debutul simptomelor a fost cu 6 ore sau mai puțin înainte de prezentare, se măsoară un alt nivel de troponină 3 ore mai târziu, iar dacă rezultatul este negativ, pacientul este externat acasă. Pacienții cu probabilitate intermediară sunt internați în departamentul de urgență pentru observații sau teste suplimentare. Recomandarea algoritmului este de a aranja testarea neinvazivă în ambulatoriu ori de câte ori este posibil pentru a accelera externarea. SCA, Sindrom coronarian acut; CAD, boala coronariană; UR, secția de urgențe; ECG,

electrocardiogramă; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de ST; PCP, furnizor de asistență medicală primară; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare.

Pacienți neobservați care au primit o a doua troponină în ED
Vă rugăm să completați înainte de externarea pacientului din ED

Evaluarea inițială și stratificarea riscurilor

Recomandări SCAMP pentru pacienții cu risc scăzut:

Nu comanda un test de stres

Troponină de 3 ore

Externarea cu monitorizare PCP de rutină

Acest pacient a primit unul sau mai multe teste de stres
în timp ce se afla în urgență?

NU

DA, pentru ca:

Recomandarea cardiologului

Pacientul are nevoie de examinare CAD: nu este disponibilă o programare la clinică în 72 de ore

Test de stres comandat de participarea anterioară din motive neclare

Alte:

DACA DA

Această testare a schimbat managementul? Dacă da, cum?

Nicio schimbare în management

Urmărire mai devreme

Admite la Cardiologie

Alte:

□ DA

eu

Cum?

Modificări dinamice ECG

Modelul crescut al troponinei sugerează SCA

Alte:

Recomandare
SCAMP:

Admite la Cardiologie

eu

PLANUL DVS. DE ÎNGRIJIRI:

Admiteți la spital ca pacient internat:

Cardiologie ◻ Medicină/Altele

Atribuiți observației ED, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Alte:

Eliberare acasă, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Alte:

Alte:

Recomandare SCAMP:
externare acasă

Aveți un program de rutină pentru pacient cu PCP

PLANUL DVS. DE ÎNGRIJIRI:

Eliberare acasă

Admiteți la spital ca pacient internat:

Cardiologie ◻ Medicină/Altele

MOTIV:

Nevoile de îngrijire medicală ale pacientului

Recomandarea cardiologului

Alte:

Atribuiți observației ED, deoarece:

Recomandarea cardiologului

Alte:

Alte:

FIGURA 12-3, Continuare

Cu toate acestea, un test cu o valoare predictivă negativă mai mică de 99%, de obicei, nu este acceptabil în identificarea timpurie a pacienților care pot fi externați în siguranță din ED după o singură măsurătoare. Prin urmare, majoritatea studiilor care utilizează hsTn fie încorporează alte date clinice, cum ar fi rezultatele ECG, fie propun reevaluarea rapidă a hsTn cu măsurători în serie. Un studiu de cohortă mare de 14.636 de subiecți a găsit o valoare predictivă negativă de 99,8% la pacienții care prezentau disconfort toracic care aveau un nivel foarte scăzut de hsTnT (mai puțin de 5 ng/L) și nicio modificare ischemică la ECG. modificări .Astfel, ECG-ul trebuie să rămână întotdeauna central în evaluarea acestor pacienți, chiar și cu utilizarea hsTn. Alte grupuri au susținut folosirea unor valori maxime ale nivelului hsTn (sub 14 ng/L), dar cu o evaluare clinică mai detaliată (de exemplu, criteriile Goldman modificate) și un model ECG normal pentru a identifica o proporție mai mare de pacienți care pot fi externați în siguranță devreme (Tabelul 12-1). Scopul este de a încerca să îmbunătățească specificitatea algoritmului față de cea a hsTn singur, care are o sensibilitate foarte mare (aproximativ 100%), dar o specificitate relativ scăzută pentru ACS. Folosind acest algoritm, proporția de pacienți care ar putea fi externați în siguranță la hsTn inițial a crescut de la 7,9% și 29,3% utilizând puncte de tăiere de 3 și, respectiv, 5 ng/L, la 39,8%.18

TABELUL 12-1 Scorul Goldman modificat și

Protocolul de diagnosticare accelerat (ADP) TRUST

Scorul Goldman modificat

Dureri toracice tipice de nou-apariție în repaus

Durere la fel ca infarctul miocardic anterior

Durerea nu este ameliorată prin pulverizare cu trinitrat de gliceril (GTN) în 15 minute

Durerea durează mai mult de 60 de minute

Durerea care apare cu o frecvență tot mai mare

Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <100 mm Hg)

Dificultăți de respirație acută

Durere în decurs de 6 săptămâni de la un infarct miocardic sau o procedură de revascularizare

Scorul total modificat Goldman *(0-8)*

ÎNCREDERE ADP

CATEGORIA CRITERII DE DIAGNOSTIC

Risc scăzut (potrivit pentru scorul Goldman modificat <1

descărcare) Model ECG nonischemic

Prezentare de inalta sensibilitate troponina T <14 ng/L

Risc nu scăzut Scorul Goldman modificat >1

Modificări ischemice ECG

Prezentare de înaltă sensibilitate a troponinei T >14 ng/L pe baza a două măsurători hsTnI nedetectabile și a unui scor TIMI de 0. Utilizarea unui scor de risc TIMI de 0-1 a inclus cu aproximativ 50% mai mulți pacienți în grupul cu probabilitate scăzută, iar valoarea predictivă negativă a scăzut la doar 99,7%. sau mai puțin la 0 și 1 oră a avut o valoare predictivă negativă de 99,7% și a identificat aproape 40% dintre pacienți pentru o potențială descărcare rapidă.20

O altă strategie folosește modificarea hsTnT pe o perioadă scurtă de observație. Într-un studiu pe 1665 de pacienți, combinația dintre un nivel inițial de hsTnT sub 12 ng/L și o modificare absolută a hsTnT mai mică de 3 ng/L la 1 oră după prezentare a menținut o valoare predictivă negativă de 100% (vezi Figura 7-4). (adică, a existat un caz MI ratat)22 (Figura 12-e1). Constatările acestui grup susțin că utilizarea unui criteriu de schimbare absolută, mai degrabă decât o modificare relativă, este mai precisă în identificarea pacienților cu o probabilitate scăzută pentru SCA.23 Utilizarea unor astfel de strategii de „excludere" de o oră a fost acum recomandată pentru încorporare în ghidurile societății

profesionale europene13, dar nu a atins încă un consens în rândul experților din Statele Unite (vezi capitolul 7).

TESTARE NEINVAZIVĂ

Având în vedere valoarea predictivă negativă ridicată a multor dintre protocoalele de diagnosticare accelerată care utilizează teste de generație mai nouă sau hsTn, beneficiul testării suplimentare la pacienții cu probabilitate scăzută este discutabil. Ce test suplimentar, de exemplu, poate îmbunătăți o valoare predictivă negativă mai mare de 99%? Eliminarea testării funcționale sau anatomice de confirmare din algoritmul de gestionare a pacienților cu simptome ischemice suspectate ar fi o evoluție firească în îngrijire, dar o astfel de revizuire reprezintă o schimbare majoră în paradigma diagnosticului de evaluare a SCA.

Sunt disponibile două categorii de teste pentru a confirma că pacientul nu are SCA. Funcțional sau „provocator”

FIGURA 12-e1 Performanța algoritmului de 1 oră a troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate (hsTnT) pentru diagnosticarea rapidă a infarctului miocardic acut (IM). (Din

Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K și colab.: Validarea prospectivă a unui algoritm de 1 oră pentru a exclude și a reglementa infarctul miocardic acut folosind un test de troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate. CMAJ 187[8]:E243-E252, cu permisiunea Access Copyright.)

Evaluarea departamentului de urgență a pacientului cu risc scăzut: pe cine puteți trimite acasă?

testarea, este doar asta — un test pentru a provoca ischemie. Testul pe bandă de alergare de efort (ETT), testul funcțional clasic, este considerat „pozitiv” dacă generează simptome tipice reproductibile, deprimare a segmentului ST sau o scădere a tensiunii arteriale. La un pacient cu un sindrom coronarian instabil, probabil cu o rezervă ischemică mică, ne-am aștepta ca simptomele să înceapă la un volum de muncă scăzut. Reconcilierea diagnosticului de SCA cu durerea toracică precipitată doar în etapa 4 a unui protocol Bruce standard este o provocare, iar o astfel de durere toracică este mai probabil să reprezinte o boală coronariană stabilă la un pacient cu simptome noncardiace în repaus. Un test de stres farmacologic vasodilatator pune o problemă similară, deoarece nu poate identifica ischemia „de nivel scăzut”. Studiile imagistice, fie imagistica de perfuzie miocardică (MPI), ecocardiografia, fie imagistica prin rezonanță magnetică, îmbunătățesc de obicei sensibilitatea și specificitatea unui ETT standard; totuși, imagistica suplimentară trebuie utilizată la pacienții cu rezultate anormale ale ECG inițial și la cei care nu pot face efort.

Dintre testele funcționale, imagistica miocardică de repaus, care utilizează fie etichetarea radiofarmaceutică, fie ecocardiografia pentru a identifica zonele ischemice în repaus la pacienții cu durere activă, este testul cel mai intuitiv rațional pentru a exclude SCA (vezi capitolul 9). În studiile efectuate la pacienții cu dureri toracice acute repausul MPI are o valoare predictivă negativă de 99% până la 100%; în practică, totuși, mobilizarea resurselor pentru a efectua testul în timp ce pacientul se confruntă cu dureri toracice este o provocare. Mai mult, majoritatea studiilor de repaus MPI sau ecou au fost făcute înainte de utilizarea pe scară largă a testelor sensibile cTn.1

Utilizarea angiografiei tomografice computerizate (CTA) ca testare neinvazivă „anatomică" este discutată în detaliu în Capitolul 9. Împreună, studiile finalizate ale pacienților cu suspiciune de durere ischemică indică faptul că o strategie care utilizează CTA reduce semnificativ timpul până la externarea din UR, dar crește testarea în aval, inclusiv testarea invazivă și reasigurarea totală a expunere la radiații la CTA în mod normal. termenii de excludere a unui diagnostic de SCA; totuși, detectarea unei leziuni coronariene nu indică în sine dacă este leziunea „vinovată" sau doar o stenoză asimptomatică fără legătură cu simptomele prezente. Poate mai mult decât orice alt test neinvaziv, selecția atentă a pacientului este esențială pentru utilitatea CTA în diagnosticarea SCA.

Când ar trebui efectuate teste neinvazive suplimentare?

Cei mai timpurii algoritmi de durere toracică au observat pacienții timp de 48 de ore pentru „stabilizare" înainte de orice testare provocatoare. Cu timpul, intervalele dintre testarea cTn s-au scurtat progresiv, dar chiar și cele mai recente declarații de consens încă recomandă efectuarea unui ECG pe bandă de alergare cu sau fără imagistică la pacienții cu ECG în serie și biomarkeri normale. În trecut, se simțea că acest test provocator trebuie finalizat înainte de externare, deși acum ghidurile permit ca acesta să poată fi efectuat ca procedură ambulatorie, în termen de 72 de ore de la externare.27 Recomandările actuale de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) sunt prezentate în Tabelul 12-2. Reflectând incertitudinea din jurul celui mai bun management al acestor pacienți este clasa de recomandare (IIa) și nivelul de evidență (mai ales B sau C). Mai mult, aceste recomandări vorbesc despre „posibil SCA", care este mai în concordanță cu o categorie clinică de probabilitate intermediară decât probabilitate scăzută. Argumentul pentru eliminarea testării ulterioare după un rezultat negativ pentru un protocol de diagnostic accelerat (ADP) se bazează pe faptul că, dacă probabilitatea de pretest SCA este scăzută (în acest caz, mai puțin de 1%, pe baza literaturii de specialitate), atunci, indiferent de cât de sensibilă sau specifică este valoarea testului suplimentar minime.

Rezultatele testării diagnostice neinvazive sunt cel mai probabil să influențeze deciziile ulterioare atunci când probabilitatea pretestării SCA este în intervalul intermediar. La pacientul al cărui diagnostic este incert după evaluarea inițială, cum ar fi un pacient de 50 de ani cu durere toracică tipică și mai mulți factori de risc pentru boala coronariană cunoscută, dar niveluri normale de ECG sau biomarkeri, testarea neinvazivă ar fi utilă pentru stabilirea sau excluderea diagnosticului de SCA. Dacă probabilitatea de SCA înainte de testare a acestui pacient a fost de aproximativ 50%, un rezultat pozitiv timpuriu al

testului de stres ar crește probabilitatea de ischemie (probabilitate posttest de aproximativ 85%), în timp ce un rezultat negativ la testul de efort reduce dramatic probabilitatea (probabilitatea posttest mai mică de 10%). În schimb, un rezultat anormal la testul de efort la o femeie de 35 de ani cu dureri toracice atipice și niveluri normale de ECG și biomarkeri (probabilitate pretest de SCA de 1%) este probabil să reprezinte un fals pozitiv, determinând utilizarea medicamentelor inutile sau a testelor diagnostice invazive; un rezultat negativ ar susține pur și simplu un indice scăzut de suspiciune clinică pentru boala coronariană (CHD). Prin urmare, testarea neinvazivă la un astfel de pacient cu risc scăzut nu ar fi de ajutor (vezi Figura 12-1).

Chiar și valoarea testării la pacienții cu probabilitate intermediară a fost contestată. Un studiu observațional recent a identificat 4181 de pacienți internați într-o unitate de observație cu durere toracică acută care, de asemenea, conform protocolului, au fost supuși unui studiu funcțional (ETT sau MPI). Aproape trei sferturi dintre pacienți au fost clasificați ca având o probabilitate intermediară (10% până la 90%) pentru CAD și mai puțin de 20% au avut o probabilitate foarte scăzută sau scăzută. Testele cardiace provocatoare de rutină au arătat ischemie la 470 de pacienți (11,2%). Dintre cei 123 care au fost supuși ulterior angiografie, 63 (1,5%) au avut un nou diagnostic de boală obstructivă și doar 28 (0,7%) au prezentat leziuni care au justificat revascularizare. Doar 1,5% dintre pacienții cu probabilitate intermediară și 0,75% dintre pacienții cu probabilitate foarte mică sau mică au avut boală coronariană obstructivă.28

TABEL 12-2 Externarea din Departamentul de Primiri Urgențe sau Unitatea pentru Dureri toracice: Recomandări Clasa Ila

Este rezonabil să se observe pacienții cu simptome compatibile cu SCA fără dovezi obiective de ischemie miocardică (ECG inițial nonischemic și troponină cardiacă normală) într-o unitate de durere toracică sau o unitate de telemetrie cu ECG-uri în serie și măsurători ale troponinei cardiace la intervale de 3 până la 6 ore (nivel de evidență: B).

Este rezonabil ca pacienții cu posibil SCA care au ECG în serie normale și niveluri de troponină cardiacă să aibă un ECG pe bandă de alergare (nivel de evidență: A), imagistică de perfuzie miocardică de stres sau ecocardiografie de stres înainte de externare sau în decurs de 72 de ore după externare (nivel de evidență: B).

La pacienții cu posibil SCA și ECG normal, troponine cardiace normale și fără antecedente de CAD, este rezonabil să se efectueze inițial (fără ECG-uri în serie și teste de troponine) angiografie CT coronariană pentru a evalua anatomia arterei coronare (nivel de evidență: A) sau imagistica de perfuzie miocardică în repaus cu o imagistică de perfuzie miocardică în repaus cu o imagistică radiofarmaceutică sau radiofarmaceutică a 99-99. dovezi: B).

Este rezonabil să se ofere pacienților cu risc scăzut care sunt îndrumați pentru testarea zilnică a aspirinei, nitroglicerinei cu acțiune scurtă și alte medicamente, dacă este cazul (de exemplu, beta-blocante), cu instrucțiuni despre nivelul de activitate și urmărirea clinicianului (nivel de evidență: C).

SCA, Sindrom coronarian acut; CAD, boala coronariană; ECG, electrocardiogramă. De la Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 64:e139-e228, 2014.

În plus, susțin conceptul de descărcare a pacienților cu o probabilitate scăzută de prezență a SCA fără nicio testare sunt rezultatele unuia dintre studiile CTA care a măsurat hsTnT și a constatat că la pacienții cu hsTnT nedetectabil, scorul median de calciu a fost 0. Doar 11% au avut dovezi de ateroscleroză și niciunul nu a avut o stenoză mai mare decât cea convențională cu 50%. cu toate acestea, 12,5% dintre pacienții cu un nivel nedetectabil al troponinei au avut stenoză cu ocluzie mai mare de 70%.

Testele de diagnostic ulterioare pot juca în continuare un rol în evaluarea pacienților cu „probabilitate intermediară", mulți dintre aceștia nu vor necesita internare în spital, dar pot fi gestionați în cadrul secțiilor de urgență și/sau în unități de observare, prevenind astfel internările în spital și costurile suplimentare de îngrijire a sănătății. În plus, așa cum se subliniază în cele mai recente ghiduri, chiar și pacienții cu probabilitate intermediară pot fi externați acasă cu testarea în ambulatoriu planificată în 72 de ore.27 Componenta cea mai dificilă a unei strategii de externare înainte de testare este stabilirea unui sistem de îngrijire care să asigure că pacientul externat va primi îngrijiri corespunzătoare. Transferul responsabilității de la medicul care furnizează îngrijirea inițială către medicul ambulator este veriga critică.

REZUMAT

Având în vedere numărul de pacienți care prezintă suspect de IM, amploarea resurselor asociate de îngrijire a sănătății și deceniile de cercetare în SCA, managementul și evaluarea pacienților cu durere toracică acută au rămas foarte mult o „artă", bazându-se atât pe suspiciunea clinică, cât și pe date obiective. Mai mult, modelele de practică înrădăcinate, concepute pentru a preveni orice cazuri ratate de IM, se schimbă lent ca răspuns la testele mai noi ale necrozei miocardice, care, împreună cu criterii clinice simple, pot identifica o populație mare de pacienți care pot fi externați acasă în siguranță, cu asigurarea că aceștia prezintă un risc extrem de scăzut pentru evenimente ischemice ulterioare. Schimbarea culturii practicii, în special a uneia atât de împletite cu stimulente divergente (de exemplu, principiul binefacerii, probleme medicolegale, reguli de rambursare), este o provocare. O abordare de colaborare, integrată (Figura 12-5) care valorifică ED, cardiologie și evaluarea de urmărire în ambulatoriu oferă cel mai mare potențial de a accelera investigarea durerii toracice, de a minimiza testele inutile și de a identifica acei pacienți care necesită un management urgent al SCA.

Referințe clasice

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab.: Scorul de risc TIMI pentru angina pectorală instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice, JAMA 284(7):835-842, 2000.

Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictorii de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. The PURSUIT Investigators, Circulation 101(22):2557-2567, 2000.

Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al.: Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut: Estimarea riscului de deces după externare la 6 luni într-un registru internațional, JAMA 291(22):2727-2733, 2004.

Goldman L, Cook EF, Brand DA și colab.: Un protocol computerizat pentru a prezice infarctul miocardic la pacienții din departamentul de urgență cu durere în piept, NEngl J Med 318(13):797-803, 1988.

Sanchis J, Bodi V, Nunez J, și colab.: Scorul de risc nou pentru pacienții cu durere toracică acută, deviație non-segment ST și concentrații normale de troponină: O comparație cu scorul de risc TIMI, J Am Coll Cardiol 46:443-449, 2005.

Referințe

Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA și colab.: Testarea pacienților cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență cu durere toracică: o declarație științifică de la American Heart Association, Circulation 122(17):1756-1776, 2010.

Bhuiya FA, Pitts SR, McCaig LF: Vizite la departamentul de urgență pentru dureri în piept și dureri abdominale: Statele Unite, 1999-2008, NCHS Data Brief Sep (43): 1-8, 2010.

Lee B, Chang AM, Matsuura AC și colab.: Comparație a scorurilor de risc cardiac la pacienții cu disfuncționalitate arterială cu potențial sindrom coronarian acut, Crit Pathways Cardiol 10(2):64-68, 2011.

Hess EP, Perry JJ, Calder LA și colab.: Validarea prospectivă a unei trombolize modificate în scorul de risc de infarct miocardic la pacienții din departamentul de urgență cu durere toracică și posibil sindrom coronarian acut, AcadEmerg Med 17(4):368-375, 2010.

Macdonald SP, Nagree Y, Fatovich DM, Brown SG: Scorul de risc TIMI modificat nu poate fi utilizat pentru a identifica durerea toracică cu risc scăzut în departamentul de urgență: Un studiu de validare multicentric, Emerg Med J 31(4):281-285, 2014.

Backus BE, Six AJ, Kelder JC și colab.: Dureri în piept în camera de urgență: O validare multicentrică a scorului HEART, Crit Pathways Cardiol 9(3):164-169, 2010.

Hess EP, Brison RJ, Perry JJ și colab.: Dezvoltarea unei reguli de predicție clinică pentru evenimentele cardiace de 30 de zile la pacienții din departamentul de urgență cu durere toracică și posibil sindrom coronarian acut, Ann Emerg Med 59(2):115-125.e111, 2012.

Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, și colab.: Studiul randomizat The HEART Pathway: Identificarea pacienților din departamentul de urgență cu durere toracică acută pentru externare precoce, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 8(2):195-203, 2015.

Than M, Cullen L, Reid CM și colab.: Un protocol de diagnostic de 2 ore pentru a evalua pacienții cu simptome de durere toracică în regiunea Asia-Pacific (ASPECT): Un studiu prospectiv de validare observațională Lancet 377(9771):1077-1084, 2011.

Than M, Aldous S, Lord SJ, et al.: Un protocol de diagnostic de 2 ore pentru posibila durere toracică cardiacă în departamentul de urgență: un studiu clinic randomizat, JAMA Intern Med 174(1):51-58, 2014.

Mahler SA, Miller CD, Litt HI și colab.: Performanța protocolului de diagnostic accelerat de 2 ore în cadrul cohortei American College of Radiology Imaging Network PA 4005, Acad Emerg Med 22(4):452-460, 2015.

Braunwald E, Morrow DA: Angina instabilă: este timpul pentru un recviem? Circulație 127(24): 2452-2457, 2013.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, și colab.: 2015 Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), ESC37-(15) 2016.

Keller T, Zeller T, Ojeda F și colab.: Serial changes in very sensitive troponin I assay and early diagnostic of myocardial infarct, JAMA 306(24):2684-2693, 2011.

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T și colab.: Comparație directă a troponinei cardiace de înaltă sensibilitate vs. T pentru diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut, EurHeart J35(34): 2303-2311, 2014.

Body R, Carley S, McDowell G și colab.: Excluderea rapidă a infarctului miocardic acut la pacienții cu troponină nedetectabilă folosind un test de înaltă sensibilitate, J Am Coll Cardiol 58(13):1332-1339, 2011.

Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ: Nivelul nedetectabil al troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate în departamentul de urgență și riscul de infarct miocardic, J Am Coll Cardiol 63(23):2569-2578, 2014.

Carlton EW, Cullen L, Than M și colab.: Un nou protocol de diagnostic pentru a identifica pacienții potriviți pentru descărcare de gestiune după o singură troponină de înaltă sensibilitate, Heart 101(13):1041-1046, 2015.

Cullen L, Mueller C, Parsonage WA și colab.: Validarea troponinei I de înaltă sensibilitate într-o strategie de diagnostic de 2 ore pentru a evalua rezultatele la 30 de zile la pacienții din departamentul de urgență cu posibil sindrom coronarian acut, J Am Coll Cardiol 62(14):1242-1249, 2013.

Neumann JT, Sorenson NA, Schwemer T și colab.: Diagnosticul precis și rapid al infarctului miocardic folosind un algoritm de 11 ore cu troponină de înaltă sensibilitate, Londra, Marea Britanie, 2015, Societatea Europeană de Cardiologie. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2015/Congress/westermann-bacc.pdf.

Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA și colab.: Algoritm de două ore pentru triajul către excluderea și reglarea infarctului miocardic acut folosind troponina cardiacă de înaltă sensibilitate T, Am J Med 128(4): 369-379, 2015. e364.

Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K și colab.: Validarea prospectivă a unui algoritm de 1 oră pentru a exclude și a reglementa infarctul miocardic acut utilizând un test de troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate, CMAJ 187(8):E243-E252, 2015.

Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R și colab.: Utilitatea modificărilor absolute și relative ale concentrațiilor de troponină cardiacă în diagnosticul precoce al infarctului miocardic acut, Circulation 124(2):136-145, 2011.

Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA și colab.: Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută, N Engl J Med 367(4):299-308, 2012.

Litt HI, Gatsonis C, Snyder B și colab.: Angiografia CT pentru evacuarea în siguranță a pacienților cu posibile sindroame coronariene acute, N Engl J Med 366(15):1393-1403, 2012.

Hulten E, Goehler A, Bittencourt MS, et al.: Costul și utilizarea resurselor asociate cu utilizarea tomografiei computerizate pentru a evalua durerea toracică în departamentul de urgență: studiul Rule Out Myocardial Infarct using Computer Assisted Tomography (ROMICAT), Circ Cardiovasc Qual Outcomes 6(5):514-524, .

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al.: 2014 Ghid AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 64(24):e139-e139-e1248.

Hermann LK, Newman DH, Pleasant WA și colab.: Randamentul testării cardiace provocatoare de rutină printre pacienții dintr-o unitate de durere toracică bazată pe un departament de urgență, JAMA Intern Med 173(12): 1128-1133, 2013.

Januzzi JL, Sharma U, Zakroysky P, și colab.: Teste sensibile la troponine la pacienții cu sindrom coronarian acut suspectat: rezultate din studiul Multicenter Rule Out Myocardial Infarct Using Computer Assisted Tomography II, Am Heart J 169(4):572-578 e571, 2015.

Principii de management în infarctul miocardic

Keith AA Fox

INTRODUCERE

Manifestările clinice și complicațiile IM sunt dependente de amploarea și durata ischemiei și de volumul miocardului afectat. Această relație temporală strânsă cu rezultatele încadrează obiectivele inițiale ale managementului pentru IM acut (vezi secțiunile despre Managementul prespitalicesc și Managementul în spitale de urgență) și importanța dezvoltării sistemelor de îngrijire care să atingă aceste obiective (vezi Capitolul 5). Ischemia miocardică acută se poate manifesta clinic ca IM cu supradenivelarea ST (STEMI), ca IM cu supradenivelarea ST (NSTEMI) sau dacă nu există o leziune detectabilă ca angină instabilă (vezi capitolul 1). În ciuda progreselor substanțiale în managementul acut al STEMI, aproximativ 15% până la 20% dintre pacienți prezintă încă prea târziu pentru reperfuzie (în special adulții în vârstă și cei cu comorbidități majore), iar la nivel internațional, multe sisteme de sănătate nu reușesc să atingă standardele stabilite în ghidurile profesionale (vezi secțiunea privind recunoașterea precoce a infarctului miocardic). Cu toate acestea, mai multe rapoarte demonstrează că obiectivele ghidului sunt realizabile și sunt asociate cu rezultate cardiovasculare îmbunătățite după STEMI. Reperfuzia promptă a unei proporții mai mari de pacienți eligibili cu STEMI ar obține câștiguri generale mai mari în domeniul

asistenței medicale decât au fost posibile prin progresele progresive în îngrijirea spitalicească (de exemplu, apariția unor strategii mai noi de reperfuzie).

Acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra acestor principii generale esențiale ale managementului IM acut, inclusiv reperfuzia inițială, precum și complicațiile ischemice, trombotice, electrice și mecanice ale IM. Capitolul construiește o schelă pe care urmează capitolele din această secțiune

Tratament

Complicații electrice

Tratați
aritmiile

Necroza miocitelor

Complicații ischemice

Terapie antiplachetă și
anticoagulantă

Limitați
timpul ischemic

Terapie antiplachetă dublă

Revascularizare coronariană
promptă

Reduceți dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen

Obstrucție microvasculară

Leziune de reperfuzie

Complicații mecanice

IECA, ARB sau inhibitor de aldosteron

Remodelări adverse

FIGURA 13-1 Complicațiile majore ale infarctului miocardic și ținte pentru terapie. O arteră coronară a unui pacient care a avut ruptură de placă și ocluzie coronariană cu

implantare ulterioară de stent terapeutic. Principiile cheie ale managementului sunt tratarea complicațiilor aritmice, reducerea la minimum a timpului ischemic înainte de reperfuzie, utilizarea terapiei antitrombotice pentru a inhiba propagarea trombului și embolizarea, pentru a îmbunătăți dezechilibrul aprovizionării cu cererea de oxigen, pentru a inhiba remodelarea adversă și pentru a trata complicațiile mecanice. IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.

construiți detaliile tratamentului. Patobiologia aterotrombozei, a leziunii ischemice, a vindecării miocardice și a remodelării sunt descrise în capitolul 3, capitolul 4 și, respectiv, capitolul 36. Diagnosticul IM este discutat în capitolul 6 și capitolul 7.

MANAGEMENT PRESPITALARE

Recunoașterea precoce a infarctului miocardic

Provocările cheie în managementul precoce al IM necesită recunoașterea de către pacient a faptului că simptomele merită o evaluare de urgență și apoi acțiuni care duc la prezentarea promptă la sistemele medicale de urgență (împreună, acest interval constituie „întârzierea pacientului") (Caseta 13-1 și Figura 14-1). Unii pacienți prezintă angină prodromală instabilă, urmată de progresia spre infarct (cu sau fără ocluzie coronariană completă). Mulți pacienți nu reușesc să recunoască simptomele IM și pot întârzia prezentarea din cauza simptomelor atipice sau a fricii și negare că suferă de un atac de cord. Campaniile de conștientizare publică pot declanșa o serie de alarme false pe termen scurt, dar îmbunătățirea educației publice a dus la scurtarea timpului de prezentare în multe sisteme de sănătate. Femei

tind să prezinte mai târziu decât bărbații, precum și adulții în vârstă, unele grupuri etnice (de exemplu, hispanicii, afro-americanii, cei de origine sud-asiatică) și cei dezavantajați din punct de vedere socioeconomic. Pacienții care se prezintă cu IM pentru a doua oară tind să întârzie mai mult decât primii prezentatori, implicând un posibil rol de negare și frică.

Abordările prespitalicești pentru a facilita diagnosticarea rapidă a IM odată ce pacientul a făcut un prim contact medical sunt descrise în Capitolul 5.

Stop cardiac

Studiile epidemiologice demonstrează că 60% până la 73% dintre decesele asociate cu STEMI apar în afara spitalului, în principal în primele 1 până la 2 ore de la debut. Aceste

decese timpurii sunt în principal rezultatul stopului cardiac cauzat de fibrilația ventriculară. Întreruperea legăturii dintre IM acut și moartea subită cardiacă este un obiectiv esențial în gestionarea IM (Caseta 13-2). În ciuda progreselor majore în îngrijirea în spital a IM, există puține dovezi pentru o scădere a ratelor mortalității prespitalicești. Cu toate acestea, inițiativele în curs de desfășurare în multe comunități urmăresc să abordeze această deficiență; de exemplu, campaniile Chain of Survival,2 care promovează disponibilitatea persoanelor instruite să inițieze resuscitarea cardiopulmonară (RCP) și să utilizeze defibrilatoare externe automate, sunt concepute pentru a reduce mortalitatea prespitalicească cauzată de stop cardiac (vezi Capitolul 5). Inițiativele educaționale au crescut conștientizarea RCP și au crescut proporția de pacienți cu stop cardiac care primesc RCP.3 Pentru pacienții resuscitați cu succes după fibrilația ventriculară care complică IM, ghidurile actuale recomandă angiografia de urgență și revascularizarea percutanată primară promptă.4-5.

CASETA 13-1 Principii de management: prespital

Recunoașterea precoce a infarctului miocardic

Provocări ale educației publice: „alarme false”; respondenții lenți, inclusiv adulții în vârstă, cei fragili, anumite grupuri etnice; răspunsuri mai lente în rândul femeilor față de bărbați.

Disponibilitatea sistemelor medicale de urgență cu răspuns rapid, cu rețele cardiace integrate de îngrijire și acces direct la „Centre de atac de cord (capabile de intervenție coronariană percutanată [PCI])”.

infarct miocardic cu supradenivelare ST (STEMI): evitarea transferurilor interspital; diagnostic prespitalicesc (de exemplu, telemetrie electrocardiografică la centrul cardiac); ocolirea spitalelor fără capacitate PCI directă, cu excepția cazului în care nu există niciuna disponibilă.

STEMI: fibrinoliza prespitalicească dacă niciun spital capabil de PCI nu este la <60 de minute distanță.

Dezvoltare de sisteme pentru reperfuzie rapidă

Sistemele guvernamentale de sănătate, societățile profesionale, spitalele și furnizorii individuali pentru pacienții cu IM au concentrat o atenție substanțială asupra întârzierilor în spital (de la ușă la ac sau de la ușă la balon); cu toate acestea, întârzierile prespitalicești sunt cel mai mare contributor la timpul ischemic. Prin urmare, sunt necesare abordări bazate pe sisteme pentru a oferi un management integrat eficient cu un timp ischemic global scurt. Obiectivul general al sistemului de limitare a timpului ischemic (ideal <120 minute),4,5 provocările în atingerea țintelor actuale6 și abordările operaționale pentru atingerea acestor obiective sunt discutate cuprinzător în Capitolul 5. Dezvoltarea unor sisteme bine organizate pentru îngrijirea IM este posibilă, iar atingerea unor astfel de ținte

pentru timpul până la tratament este realistă. În acest context, registrele cuprinzătoare naționale7-11 și internaționale (de exemplu, GRACE) au demonstrat tendințe temporale importante de scădere a mortalității și scădere a incidenței insuficienței cardiace cu debut nou (vezi capitolul 2).12,13.

MANAGEMENTUL URGENȚEI ÎN SPITALUL

Managementul de urgență al pacienților cu suspiciune de infarct miocardic are rădăcinile în diagnosticarea rapidă și restabilirea rapidă a fluxului în artera vinovată. Conceptele critice în gestionarea situațiilor de urgență ale IM sunt enumerate în Caseta 13-3 și revizuite în secțiunea următoare. Evaluarea diagnostică inițială a pacienților cu suspiciune de infarct miocardic acut este discutată în capitolul 6, iar utilizarea asociată a biomarkerilor cardiaci și a metodelor imagistice sunt detaliate în capitolul 7, capitolul 8 și capitolul 9.

Reperfuzie rapidă

Minimizarea întârzierii reperfuziei la pacienții cu STEMI este esențială pentru salvarea miocardului ischemic, pentru a limita leziunile reziduale, pentru a reduce riscul de insuficiență cardiacă ulterioară și pentru a îmbunătăți supraviețuirea (vezi capitolul 14 și capitolul 36). Impactul întârzierii nu este liniar (Figura 13-3); cea mai eficientă salvare a miocardului se realizează prin reperfuzie în 60 până la 90 de minute de la debutul ischemic. Termenul „ora de aur” a fost aplicat primelor 60 de minute de infarct, deoarece restabilirea funcției miocardice se realizează cel mai bine în această perioadă, iar unii pacienți suferă chiar de infarct avortat fără modificări electrocardiografice (ECG) ale IM și fără deficit mecanic măsurabil (vezi Figura 13-3).

Manifestările clinice ale IM sunt în funcție de severitatea și durata ischemiei și de volumul consecvent al miocardului cu leziuni celulare ireversibile. Prin urmare, cel

CASETA 13-2 Principii de management: cardiac

Arestare

Moarte subită cardiacă și resuscitare

Stopurile cardiace prespitalicești și decesele subite reprezintă cele mai multe decese timpurii din infarct miocardic acut.

Succesul resuscitării depinde critic de timp (după fiecare minut de supraviețuire a fibrilației ventriculare scade cu 7%-10%).

Resuscitarea cardiopulmonară (RCP) a observatorului crește supraviețuirea cu aproximativ 30%.

Regiunile cu pregătire RCP bine dezvoltată și disponibilitatea defibrilatoarelor externe automate (DEA) au rate de supraviețuire de două până la trei ori mai mari în urma stopurilor cardiace în afara spitalului.

CASETA 13-3 Principiile managementului de urgenţă al infarctului miocardic cu supradenivelare de ST

Reperfuzia și revascularizarea sunt esențiale pentru reducerea timpului ischemic.

Obiectivele includ: timp de răspuns al serviciului medical de urgenţă în <10 min, transfer la un centru capabil de intervenţie coronariană percutanată <30 min, primul contact medical până la reperfuzie <90 min.

Telemetria electrocardiografică și ocolirea camerei de urgenţă pentru infarct miocardic confirmat.

Fibrinoliza prespitalicească dacă timpul de transfer este prelungit.

Terapii adjuvante pentru a reduce ischemia recurentă și pentru a gestiona aritmiile și insuficiența cardiacă.

îngrijirea inițială a pacientului cu STEMI are ca scop inițierea terapiei pentru a restabili fluxul în artera legată de infarct cât mai rapid posibil. Selectarea abordării terapiei de reperfuzie, inclusiv alegerea administrării unui agent fibrinolitic versus intervenția coronariană percutanată primară (ICP) și deciziile aferente privind transferul interspital, sunt abordate în capitolul 14. Terapia fibrinoitică pentru STEMI este discutată cuprinzător în capitolul 15, iar abordarea PCI primară este detaliată în capitolul 17.

Deși s-a concentrat mai multă atenție asupra momentului de reperfuzie la pacienții cu STEMI, pacienţii cu NSTEMI pot dezvolta, de asemenea, complicaţii majore, inclusiv insuficienţă cardiacă, hipotensiune arterială și aritmii ca o consecinţă a ischemiei prelungite. Pacienţii cu NSTEMI, în special cei cu risc ridicat, ar trebui, de asemenea, luaţi în considerare pentru revascularizare de urgenţă pentru a rezolva ischemia în curs sau intermitentă (vezi secțiunea privind evaluarea inițială a riscului și capitolul 16).

Fibrinoliza

Administrarea unui agent fibrinolitic a fost piatra de temelie a terapiei de reperfuzie înainte de dezvoltarea PCI primară și încă constituie o terapie importantă în situațiile în care PCI primară nu este disponibilă sau nu este disponibilă rapid (vezi capitolul 14). Cei mai vechi agenţi fibrinolitici (streptokinaza și urokinaza) sunt încă utilizaţi pe scară largă în unele părţi ale lumii din cauza costului. Evoluția ulterioară a terapiei fibrinolitice a urmărit îmbunătăţirea uşurinţei și rapidităţii administrării, precum și echilibrul eficacităţii fibrinolitice versus sângerare. În comparaţie cu streptokinaza, fibrinoliticele de generaţie

ulterioară, inclusiv alteplaza, reteplaza și tenecteplaza, au efecte amplificate la locurile de formare a trombului (vezi capitolul 15).

În ciuda asemănărilor dintre mecanismele incipiente ale STEMI și sindroame coronariene acute (SCA) fără supradenivelare ST și rolul cheie al trombozei în ambele, fibrinoliza nu a reușit să demonstreze beneficii în studiile timpurii ale tratamentului anginei instabile. Deoarece acele studii au inclus pacienți cu risc scăzut, unii experți s-au întrebat dacă ar putea exista un rol pentru administrarea coronariană a agenților fibrinolitici moderni în NSTEMI cu risc ridicat. Cu toate acestea, din cauza absenței beneficiului stabilit și a unui risc clar crescut de sângerare gravă, ghidurile societății profesionale nu recomandă administrarea de agenți fibrinolitici la pacienții cu NSTEMI.

Căi de îngrijire: infarct miocardic cu supradenivelare

Căile de îngrijire pentru pacienții cu STEMI au ca scop reducerea la minimum a duratei ischemiei și triajul pacienților în mediul optim pentru gestionarea complicațiilor IM (vezi capitolul 5). ICP primară în timp util este preferată ori de câte ori este disponibilă și furnizată de echipe experimentate STEMI și a devenit abordarea dominantă a terapiei de reperfuzie în majoritatea țărilor (Figura 13-4). Elementele critice ale căilor de îngrijire pentru STEMI includ recunoașterea promptă de către pacient a necesității de a apela la sistemele medicale de urgență, trimiterea rapidă și sosirea furnizorilor de urgență (<10 minute), diagnosticul în ambulanță a suspectului de STEMI, administrarea de analgezie și agenți antitrombotici, transferul rapid la un centru capabil de PCI (<30 minute) și mobilizarea PCI (<30 minute) (fig. 13-5). Admiterea directă în laboratorul de cateterism evită întârzierile implicate în evaluarea secției de urgență. Când transferurile prespitalicești sunt prelungite din cauza distanței față de centrul PCI, sau a traficului și a vremii nefavorabile, este necesară opțiunea administrării prespitalicești a fibrinolizei (vezi capitolul 14). Chiar și după o fibrinoliză aparent reușită, este necesar transferul la un centru capabil de PCI pentru a trata stenoza de bază, pentru a minimiza riscurile de reocluzie și pentru a lua în considerare revascularizarea stenozelor coronariene nevinovate (vezi secțiunea despre Ischemia recurentă și capitolul 14).

Căi de îngrijire: infarct miocardic fără supradenivelare

Prezentarea clinică a NSTEMI este mai insidioasă decât cea a STEMI și poate fi precedată de angină de efort nou debut, angină deteriorată sau instabilă sau fără simptome anterioare. Spre deosebire de STEMI, caracteristicile autonome nu însoțesc de obicei debutul NSTEMI. Datorită tiparului de debut, pacientul poate interpreta greșit simptomele ca fiind de natură gastrointestinală sau musculo-scheletică, iar prezentarea este frecvent la serviciile medicale care nu sunt de urgență (îngrijire primară sau medicină internă sau

la clinici pentru dureri toracice care nu sunt de urgență). Diagnosticul se bazează pe sindromul clinic plus constatările ECG de ischemie, dar fără supradenivelare ST persistentă (vezi capitolul 1 și capitolul 6) și biomarkeri sensibili ai necrozei (de exemplu, troponina de înaltă sensibilitate; vezi capitolul 7). Cu toate acestea, diagnosticul poate fi provocator în

prezența unor anomalii ECG nespecifice minore și biomarkeri ai necrozei care pot fi crescute de dezechilibrul cererii-oferta (MI de tip 2) sau necroza miocitelor în absența ocluziei coronariene (de exemplu, în insuficiență cardiacă sau embolie pulmonară). Analiza ECG repetată sau monitorizarea continuă ST este importantă din acest motiv. Odată ce diagnosticul de NSTEMI este stabilit, terapiile antitrombotice trebuie inițiate în timp ce se ia în considerare evaluarea invazivă (vezi secțiunea privind Evaluarea inițială a riscului).

Alte terapii medicale la prezentare

O imagine de ansamblu schematică a managementului MI este oferită în Figura 13-6. Motivul utilizării medicamentelor anticoagulante și antiplachetare este abordat mai târziu în acest capitol, la fel ca și agenții pentru atenuarea nepotrivirii dintre cererea și aprovizionarea cu oxigen miocardic (vezi secțiunea despre ischemia recurentă).

Analgezice

Ameliorarea durerii este importantă, nu numai pentru ameliorarea suferinței, ci și pentru a evita consecințele simulării simpatice asupra inimii, inclusiv creșterea postsarcinii și a aritmogenezei (vezi capitolul 28). Analgezia opioide intravenoasă este cea mai mare

terapie utilizată în mod obișnuit și trebuie să fie atent titrată și este adesea administrată cu antiemetice. De exemplu, a fost recomandată administrarea intravenoasă de sulfat de morfină în doză de 2 până la 8 mg, repetată la intervale de 5 până la 15 minute, până când durerea este ameliorată sau apar efecte secundare (de exemplu, hipotensiune arterială, depresie a respirației sau vărsături severe). Reducerea anxietății cu analgezie reușită diminuează neliniștea pacientului și activitatea sistemului nervos autonom, cu o reducere consecutivă a solicitărilor metabolice ale inimii. Morfina poate oferi, de asemenea, efecte favorabile la pacienții cu edem pulmonar cauzat de dilatarea arterială și venoasă periferică, reducerea activității respiratorii și încetinirea ritmului cardiac secundar retragerii combinate a tonusului simpatic și creșterii tonusului vagal. Studiile observaționale au identificat o asociere între administrarea de morfină și rezultatele adverse la pacienții cu SCA; cu toate acestea, este o provocare să dezlegem această observație de confuzie prin indicație.

Nitrați

Nitrații sunt administrați în mod obișnuit în IM acut și pot ameliora vasospasmul și pot reduce durerea. În virtutea capacității lor de a crește fluxul sanguin coronarian prin vasodilatație coronariană și de a scădea preîncărcarea ventriculară prin creșterea capacității venoase, nitrații sublinguali au fost recomandați pentru tratamentul inițial al pacienților cu IM. În prezent, singurele grupuri de pacienți cu STEMI la care nu trebuie administrată nitroglicerină sublinguală sunt cele cu suspectare de infarct ventricular drept sau hipotensiune arterială marcată (de exemplu, presiune sistolica <90 mm Hg), mai ales dacă este însoțită de bradicardie. Pacientul trebuie observat pentru ameliorarea simptomelor sau modificarea hemodinamicii. Chiar și dozele mici pot produce hipotensiune arterială bruscă și bradicardie, o reacție care poate fi de obicei inversată cu atropină

intravenoasă. Preparatele orale cu nitrați cu acțiune prelungită trebuie evitate în cursul precoce al STEMI, din cauza stării hemodinamice în schimbare frecventă a pacientului. La pacienții cu o perioadă prelungită de epilatură și scădere a durerii în piept, nitroglicerina intravenoasă poate ajuta la controlul simptomelor și la corectarea ischemiei, dar necesită monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale. Inițierea unei strategii de reperfuzie la pacienții cu STEMI nu trebuie amânată în timp ce se evaluează răspunsul pacientului la nitrații sublinguali sau intravenosi. În ciuda rațiunii patobiologice puternice, nu s-a demonstrat că administrarea de nitrați îmbunătățește rezultatele clinice în comparație cu placebo la pacienții cu IM (vezi secțiunea despre Alte terapii medicale pentru reducerea ischemiei).

Oxigen

Tratarea tuturor pacienților spitalizați cu IM cu oxigen timp de cel puțin 24 până la 48 de ore este o practică obișnuită, pe baza ipotezei empirice a hipoxiei și a dovezilor că oxigenul crescut în aerul inspirat poate proteja miocardul ischemic. Cu toate acestea, dovezile care să susțină utilizarea acestuia la cei fără insuficiență cardiacă sau hipoxie lipsesc.15 La pacienții cu hipoxie (saturație de oxigen sub ~94%), hipoxia poate fi corectată prin administrarea de oxigen folosind o mască facială. Cu toate acestea, pentru cei cu hipoxie mai profundă asociată cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară ventilația și sprijinul circulației (vezi capitolul 25). Dimpotrivă, într-un mic studiu care a comparat administrarea de oxigen și aer pentru cei cu saturații de oxigen mai mari de 94%, nu a existat nicio dovadă de beneficiu și o tendință spre rău (dimensiunea infarctului de 6 luni) la cei cărora li sa administrat oxigen suplimentar.

ISCHEMIA RECURENTA

Ameliorarea completă și durabilă a ischemiei, ameliorarea simptomelor și prevenirea complicațiilor trombotice coronariene recurente sunt obiectivele principale ale managementului pentru îngrijirea pacienților cu IM (Caseta 13-4). Ischemia recurentă precoce și reinfarctul sunt complicații importante ale IM acut; deși rata lor a scăzut odată cu revascularizarea coronariană de rutină (vezi capitolul 23). Fibrinoliza este o opțiune pentru dizolvarea inițială a trombului complet obstructiv la pacienții cu STEMI, dacă PCI primară în timp util nu este disponibilă (vezi secțiunea privind reperfuzia rapidă și capitolul 15). Terapia antiplachetă și anticoagulantă sunt importante pentru a reduce extinderea trombului sau reocluziei, iar revascularizarea coronariană este esențială pentru ameliorarea obstrucției arterei coronare. Acestea sunt principalele terapii pentru abordarea ocluziilor coronariene la majoritatea pacienților cu STEMI. Pentru pacienții cu NSTEMI și pacienți

CASETA 13-4 Principiile managementului de urgență al infarctului miocardic fără supradenivelare

Principiile cheie sunt ameliorarea ischemiei, ameliorarea simptomelor și prevenirea complicațiilor trombotice coronariene.

Biomarkeri de înaltă sensibilitate ai necrozei pentru a exclude infarctul miocardic (IM).

Biomarkeri crescuti ai necrozei în infarctul miocardic de tip 2, „dezechilibrul cererii și ofertei".

Evaluarea riscului, inclusiv utilizarea scorurilor de risc (TIMI, GRACE), este esențială în identificarea pacienților pentru revascularizare de urgență și urgentă.

Strategii duale antiplachetare și anticoagulante pentru reducerea complicațiilor trombotice.

Minimizarea riscului de sângerare (selectarea pacientului, calea de acces vascular, alegerea agenților antitrombotici).

Terapii adjuvante pentru a reduce ischemia și pentru a gestiona aritmiile și insuficiența cardiacă. cu STEMI care au boală coronariană reziduală după reperfuzia vasului vinovat, terapiile pentru îmbunătățirea nepotrivirii cererii-aprovizionare de oxigen miocardic sunt o piatră de temelie a terapiei și sunt utilizate împreună cu terapia antitrombotică (Figura 13-7). Din cauza riscurilor de progresie a infarctului și de dezvoltare a complicațiilor, inclusiv insuficiență cardiacă, aritmii și șoc cardiogen, cu ischemie continuă sau recurentă, este necesară gestionarea de către o echipă cu experiență SCA și facilități adecvate. Evaluarea atentă și sistematică a riscului de deces și a evenimentelor ischemice recurente este esențială pentru selecția adecvată a strategiilor de management și triajul în cel mai bun mediu de îngrijire (vezi și Capitolul 11).

Evaluarea inițială a riscurilor

În STEMI, managementul implicit este reperfuzia de urgență, cu excepția cazului în care pacientul are caracteristici de risc care o împiedică sau a experimentat un timp ischemic prelungit. Există puține contraindicații absolute pentru PCI primară, iar contraindicația cheie pentru trombolize este riscul de hemoragie cerebrală. Decizia critică legată de situația de urgență este dacă comorbiditățile și riscurile de sângerare sunt suficiente pentru a depăși avantajele reperfuziei. Astfel, evaluarea riscului de urgență se bazează în mod obișnuit pe evaluarea clinică, iar instrumentele de evaluare a riscului sunt utilizate în principal pentru a ghida triajul și alegerile terapeutice ulterioare, cu scopul de a reduce complicațiile.

La pacienții cu NSTEMI, decizia precoce esențială este dacă se trece la angiografia de urgență, urgentă sau electivă precoce, în vederea revascularizării (vezi capitolul 16). Studiile randomizate au demonstrat că

• Identificați pacienții cu risc ridicat (GRACE, scor de risc TIMI) și cei cu ischemie recurentă sau persistentă

Revascularizare acută/precoce (pacienți cu risc ridicat)

Strategie invazivă electivă (restul)

Anticoagulare (faza acuta)

Terapie antiplachetă dublă

• Reduceți dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen

• Gestionați insuficiența cardiacă și complicațiile mecanice (ca și în cazul STEMI)

• Prevenție secundară și modificări ale stilului de viață (ca și în cazul STEMI)

FIGURA 13-7 Strategii de prevenire a ischemiei recurente la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI). Ocluzia parțială a unei artere coronare (secțiunea de angiografie și patologie) și ruptura plăcii și atașarea trombilor la un pacient cu NSTEMI. Principiile managementului sunt identificarea pacienților cu risc ridicat pentru revascularizare precoce pe baza constatărilor clinice și utilizarea unui scor de risc (scor GRACE sau TIMI), pentru a inhiba propagarea trombului și embolizarea, pentru a aborda dezechilibrul cererii de oxigen, pentru a trata insuficiența cardiacă și complicațiile mecanice și pentru a iniția măsuri de prevenire secundară și de stil de viață pentru a reduce riscul de recidivă.

Selectiv invaziv Invaziv de rutină

FIGURA 13-8 Impactul unei strategii conservatoare sau intervenționale inițiale asupra ratei ulterioare de deces sau infarct miocardic. Cei din treimea superioară a riscului inițial au avut un beneficiu absolut de 11 la 100 cu revascularizare, în grupul intermediar 3,8 și în grupul cu risc scăzut 2,0 prezentând cel mai mare beneficiu, per pacient tratat, în rândul pacienților cu risc mai mare. (De la Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Association for Cardio-Toracic Surgery [EACTS]: Guidelines on revascularization. Eur Heart J 31:2501, 2010; and Fox KAA, et al., for the FIR Collaboration: Long-term strategie versus invasive routine patients in a Long-term Strategie vs. sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului J Am Coll Cardiol 55:2435, 2010.)

cele mai multe beneficii în prevenirea viitoarelor decese, infarctului miocardic și reinterne la pacienții cu risc mai mare cu SCA, iar în ghidurile pentru astfel de pacienți se recomandă o strategie angiografică (Figura 13-8). Deși unii pacienți cu risc ridicat sunt evidenți clinic,

pe baza semnelor și simptomelor continue de ischemie (de exemplu, depresia ST generalizată pe ECG) sau complicații ale ischemiei, cum ar fi insuficiența cardiacă și aritmia, mulți alții sunt mai puțin evidente. Au fost derivate și validate instrumente de evaluare a riscului (de exemplu, scorul de risc TIMI, scorul de risc GRACE).16-17 În practică, există un „paradox al riscului de tratament”, în care pacienții cu risc mai scăzut, mai degrabă decât pacienții cu risc mai mare, sunt mai susceptibili de a fi tratați cu revascularizare și terapii antitrombotice mai agresive17-18. daune, în special la pacienții în vârstă și cei cu comorbidități. Scorurile de risc compozite oferă o metodă rapidă și robustă de estimare a riscului; prin urmare, ele sunt o metodă cheie pentru a ghida terapia și sunt recomandate în toate ghidurile majore.19-20 Multe sisteme de asistență medicală încorporează acum evaluarea riscului în triajul și managementul precoce al NSTEMI.

Ca un exemplu al valorii stratificării riscului pentru luarea deciziilor, pe baza studiilor randomizate pe termen lung ale unei strategii intervenționale în SCASST, reducerea riscului absolut în decese sau IM a fost de 11,1 la 100 de pacienți în categoria de risc înalt 4 la 100 la pacienții cu risc mediu și doar de 2 la 100 la pacienții cu risc scăzut, dacă a fost estimat clinic. intervenția realizată în studiile randomizate la pacienții cu risc mai mare, spre deosebire de ratele observate în registrele la scară largă, ar exista între 30 și 80 de decese cardiovasculare sau IM mai puține pentru fiecare 10.000 de pacienți cu SCA non-STE.17

Complicații trombotice

Mecanismele trombotice sunt centrale pentru progresia de la ruperea precoce a plăcii la ocluzia coronariană și la consecințele ocluziilor embolice pe teritoriul arterei afectate (vezi capitolul 3). Deși au existat multe dezbateri despre contribuțiile reglării sistemice a riscului trombotic și inflamator („sânge vulnerabil”) și contribuțiile stimulilor locali mecanici și biologici în placa perturbată („placă vulnerabilă”), dovezile actuale sugerează că ambele mecanisme sunt importante și că există o interacțiune între stimulii locali și sistemici. Din aceste motive, terapiile antiplachetare și anticoagulante trebuie administrate sistemic la toți pacienții cu infarct miocardic de tip 1, cu scopul de a inhiba tromboza local la locul rupturii plăcii.

Deși reducerea trombozei recurente este un obiectiv central al terapiei, acest obiectiv trebuie echilibrat cu riscul de sângerare gravă (vezi capitolul 29). Rezultatele studiilor de terapie antitrombotică puternică pentru SCA au sugerat că reducerea la minimum a sângerării poate reduce, de asemenea, morbiditatea. Mai mult, ratele mai scăzute de sângerare au fost asociate cu riscuri mai mici de deces și IM recurent. Studiile timpurii ale anticoagulantelor au folosit doze mari, cu scopul de a reduce complicațiile trombotice, dar riscurile de sângerare au fost mari (vezi capitolul 18). Complicațiile sângerării majore nu sunt doar cele asociate direct cu evenimentul hemoragic, dar există și consecințe adverse indirecte mai târziu după evenimentul hemoragic. Aceste evenimente tardive pot fi consecința modificărilor de management după sângerare, cum ar fi oprirea terapiei antitrombotice sau consecințele adverse ale transfuziei (vezi capitolul 29). În consecință, un principiu important contemporan al managementului anticoagulant este că „mai puțin

poate fi mai mult”, cu scopul de a obține o concentrație minimă eficientă a terapiei anticoagulante.

Terapii antiagregante plachetare

Principiile terapiei antiplachetare sunt introduse aici, iar terapiile sunt discutate în detaliu în Capitolul 19 și Capitolul 20. Studiile experimentale și patologice au stabilit rolul pivot al trombocitelor în tromboza coronariană, iar studiile clinice ulterioare au demonstrat în mod concludent că terapiile antiplachetare sunt eficiente în reducerea complicațiilor trombotice recurente ale IM. Generarea de agregate plachetare la locul ruperii plăcii amplifică în continuare agregarea trombocitară și precipită formarea de trombi. Trombocitele activate și microparticulele trombocite stimulează cascada de coagulare prin activarea trombinei și, la rândul său, trombina este un activator puternic al trombocitelor. În consecință, managementul este îndreptat către inhibarea trombocitelor activate și inhibarea trombinei. Cu toate acestea, este necesar un echilibru cheie între activarea trombocitelor și anticoagularea parenterală; acest echilibru trebuie să fie suficient pentru a inhiba tromboza, dar insuficient pentru a precipita sângerări majore. Scopurile clinice ale terapiei antiplachetare sunt de a inhiba propagarea trombului, de a minimiza complicațiile trombotice, inclusiv embolizarea distală, ocluzia sau reocluzia la locul rupturii plăcii și tromboza stentului.

Aspirină

Studiile primare pivotante au stabilit un rol pentru agenții antiplachetari în SCA, demonstrând beneficiul aspirinei în studiul RISK și în mai multe studii de dimensiuni modeste în rândul pacienților cu SCA-NSTE22 și în studiul mare ISIS-2 la pacienții cu STEMI (vezi capitolul 19). Împreună, studiile NSTEMI au inclus 2448 de pacienți, un număr aproximativ modest de riscuri de astăzi. deces sau IM și a stabilit terapia antiplachetă ca o parte cheie a managementului SCA.

Inhibarea receptorului P2Y12

Trombocitele au mai multe căi redundante pentru activare. Inhibarea căilor trombocitelor complementare aspirinei s-a dovedit că oferă beneficii incrementale în managementul pacienților cu IM (vezi capitolul 19). Terapia antiplachetă dublă a fost testată pentru prima dată utilizând o tienopiridină de a doua generație, clopidogrel, plus aspirină versus aspirină în monoterapie, la pacienții cu NSTE-ACS și a dus la o îmbunătățire cu aproximativ 20% a compusului de deces, IM și accident vascular cerebral. studiile mecaniciste au demonstrat ulterior hiposensibilitate la clopidogrel („rezistență”) la unii pacienți și au legat aceste observații de rezultate clinice adverse (vezi capitolul 20). În acest context, antagoniști mai puternici ai receptorilor de adenozin difosfat (ADP) au fost dezvoltați și testați în studii clinice randomizate mari, rezultatele demonstrând o reducere suplimentară a evenimentelor aterotrombotice recurente cu inhibitorii P2Y12 de a treia generație, prasugrel și ticagrelor (vezi capitolul 19).23-24.

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Acești agenți blochează calea comună finală, legarea fibrinogenului sau a factorului von Willebrand de receptorul integrinei IIb/IIIa trombocitelor (vezi capitolul 19). Au fost introduse la începutul dezvoltării revascularizării percutanate pentru SCA pentru a minimiza complicațiile trombotice, microvasculare și periprocedurale. La acel moment, standardul de îngrijire era terapia antiplachetă unică, de obicei aspirina. Studiile influente au fost efectuate înainte de era actuală a terapiei antiplachetare duale puternice și a terapiei intervenționale actuale. Din aceste motive, ghidurile actuale au retrogradat utilizarea inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIa, rezervându-i pentru utilizare în contextul PCI, ca salvare pentru pacienții cu proceduri complexe și complicații trombotice. Astfel, inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa nu sunt recomandați pentru utilizare la toți pacienții și nici nu sunt recomandați pentru utilizare sistematică înainte de angiografie.

Terapia anticoagulantă

Anticoagulantele sunt administrate la pacienții cu IM cu scopul de a inhiba generarea și propagarea „trombului roșu" la locurile în care un nidus de agregare plachetar a inițiat formarea trombului („trombul alb" conține în principal agregate plachetare). Deși anticoagulantele rămân un element de bază în managementul IM acut, modificările aduse terapiei antiplachetare și îmbunătățirea dispozitivelor și tehnicilor intervenționale au dus la evoluția terapiei anticoagulante în IM acut. Tehnicile intervenționale timpurii (angioplastia cu balon și stenturile de prima generație) au fost puternic trombogenice și au fost utilizate în mod obișnuit doze mari de anticoagulante parenterale, dar acestea au avut complicații semnificative ale sângerării. Pe măsură ce tehnicile s-au îmbunătățit, în special cu cea mai recentă generație de stenturi, instrumente și terapie antiplachetă duală eficientă (aspirina plus ticagrelor sau prasugrel), pare a fi necesară mult mai puțină anticoagulare, iar complicațiile hemoragice au fost reduse (de exemplu, utilizarea bivalirudinei în locul heparinei plus un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa see IIb/IIIa);

Heparină nefracționată

Cel mai utilizat anticoagulant la nivel mondial rămâne heparina nefracționată (HNF). În special, studiile inițiale de testare a HNF au fost de dimensiuni mici, iar beneficiul a fost demonstrat doar într-o analiză comună (vezi capitolul 18). Doza optimă de UFH nu a fost definită, iar studiile mai vechi au avut tendința de a utiliza doze mai mari (de exemplu, bolus de 140 U/kg) și au fost asociate cu rate mai mari de sângerare decât cele raportate în studiile moderne folosind doze mai mici (de exemplu, bolus de 60 U/kg).

Heparine cu greutate moleculară mică

Deoarece tratamentul cu HNF conduce la o anticoagulare imprevizibilă, necesitând o monitorizare atentă și ajustarea dozei, anticoagulantele care acționează mai previzibil prin inhibarea în amonte de HNF în cascada de coagulare au fost dezvoltate și testate pentru uz clinic (vezi capitolul 18). Studiile cu heparine cu greutate moleculară mică (HBPM) demonstrează rate mai scăzute de deces și/sau IM, ponderate față de o creștere a sângerării. Regimurile HBPM sunt administrate subcutanat și fără a fi nevoie de monitorizare și

ajustări repetate ale dozelor și, prin urmare, sunt mai ușor de administrat decât HNF. În contextul strategiilor de management predominant conservatoare pentru SCA, mai multe studii au arătat o eficacitate mai mare a regimului HBPM comparativ cu HNF (vezi capitolul 18). Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate ca parte a unei strategii invazive, regimurile HBPM nu par să ofere beneficii clare și sunt asociate cu sângerare crescută.

Inhibitorul factorului Xa

În mod analog cu HBPM, inhibitorii direcți anti-Factor Xa acționează mai sus în cascada de coagulare decât agenții care acționează asupra trombinei (inhibitori IIa); prin urmare, sunt eficiente în inhibarea generării de trombine, dar nu acționează împotriva trombinei din cheaguri (vezi capitolul 18). Pentazaharidul parenteral, fondaparinux, este un inhibitor al factorului Xa testat împotriva enoxaparinei HBPM.25 În aceste studii, obiectivul a fost testarea dozei minime eficiente de fondaparinux față de standardul de îngrijire folosind enoxaparină HBPM, cu scopul de a minimiza complicațiile hemoragice, dar cu eficacitate similară în OASIS9 zile), a demonstrat jumătate din rata de sângerare majoră și a arătat o scădere a mortalității la 30 de zile și la 6 luni

comparativ cu HBPM (vezi capitolul 18). Cu toate acestea, au existat dovezi ale unei rate crescute de tromboză legată de cateter. Fondaparinux nu blochează factorul IIa și este mai puțin eficient decât HNF în blocarea activării contactului legat de cateter. Administrarea unei doze mici de HNF în asociere cu fondaparinux pare necesară pentru a preveni tromboza legată de cateter, dar această abordare nu a fost validată în studii la scară largă. Fondaparinux a câștigat acceptarea, acolo unde este aprobat pentru utilizare clinică în SCA în afara Statelor Unite, pentru utilizare în spitalele comunitare și în cele selectate pentru management neinvaziv din cauza ratelor mai scăzute de sângerare și a avantajului logistic că este simplu de administrat. Cu toate acestea, pacienții transferați pentru intervenții sunt de obicei transformați la un alt anticoagulant, de obicei HNF.

Inhibitori direcți de trombină

Inhibitorii directi ai trombinei (hirudin, agatroban, bivalirudin) nu necesita cofactori pentru activarea lor; ele inhibă direct trombina existentă, dar nu inhibă factorii mai sus în cascada de coagulare. Utilizarea bivalirudinei la pacienții cu IM este discutată în capitolul 18.

Alte terapii medicale pentru reducerea ischemiei

În plus față de terapiile concepute pentru a restabili permeabilitatea vasculară și pentru a preveni complicațiile trombotice și aritmice, terapiile adjuvante au ca scop atenuarea nepotrivirii cererii și a ofertei și a simptomelor ischemice.

Nitrați

Beneficiile potențiale ale nitraților includ dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor, iar acest lucru poate îmbunătăți perfuzia zonelor ischemice. Nitrații dilată sistemul venos și scad preîncărcarea și volumul ventricular și reduc presiunea capilarului pulmonar. De

asemenea, produc dilatare arterială sistemică, care scade postsarcina. În combinație, acestea reduc stresul pe perete și consumul de oxigen și reduc angina. În ciuda acestor potențiale efecte favorabile la pacienții cu ischemie acută, nu s-a demonstrat că utilizarea de rutină a nitraților ameliorează rezultatele cardiovasculare majore în două mega-trialuri comparativ cu placebo. Nitrații sunt indicați doar în faza acută pentru a gestiona hipertensiunea sau insuficiența cardiacă, sau pentru ameliorarea simptomelor anginoase. Nu există un beneficiu clar pentru nitrații empiric pe termen lung la pacientul asimptomatic, iar nitrații, în general, nu sunt indicați după primele 48 de ore, cu excepția cazului în care este prezentă angina pectorală sau insuficiența ventriculară.

Blocante ale canalelor de calciu

Antagoniștii de calciu nu sunt recomandați în mod obișnuit în infarct miocardic acut, deoarece sumarea dovezilor nu arată beneficii, ci o tendință spre rău.

Blocante beta-adrenergice

Efectele beta-blocantelor în tratamentul pacienților cu IM pot fi împărțite în cele care sunt imediate (devreme în cursul infarctului) și cele care sunt pe termen lung. Administrarea imediată intravenoasă a beta-blocantelor reduce indicele cardiac, frecvența cardiacă și tensiunea arterială cu o reducere netă a consumului de oxigen miocardic. În ciuda acestui efect favorabil al administrării precoce a beta-blocantelor intravenoase, există efecte potențial dăunătoare la unii pacienți, care au determinat ghidurile prezente să omite administrarea precoce a beta-blocantelor intravenoase pentru majoritatea pacienților.

Peste 52.000 de pacienți au fost randomizați în studiile clinice care au studiat blocarea p-adrenergică în IM acut. Cu toate acestea, aceste studii au fost efectuate în principal în era pre-reperfuzie, iar în multe, beta-blocantele au fost administrate în faza de convalescență după IM. Datele disponibile în era pre-reperfuzie au sugerat că au existat tendințe favorabile spre reducerea mortalității, reinfarctului și stopului cardiac. Cu toate acestea, în era reperfuziei, adăugarea unui beta-blocant intravenos la terapia fibrinolitică nu a fost asociată cu o reducere a mortalității, dar au redus rata evenimentelor ischemice recurente. Într-un studiu amplu care a randomizat 45.852 de pacienți în decurs de 24 de ore de la IM la metoprolol, care a fost administrat sub formă de bolusuri intravenoase secvenţiale de 5 mg până la 15 mg urmate de 200 mg/zi pe cale orală sau la placebo, nu a existat nicio diferenţă în rata obiectivului compozit al decesului, al grupului cu reinfarct miocardic sau al grupului cu placebo. Cu toate acestea, au avut loc reduceri semnificative ale reinfarctului și ale episoadelor de fibrilație ventriculară în grupul cu metoprolol, tradusându-se în 5 evenimente mai puține pentru fiecare dintre aceste obiective la 1000 de pacienți tratați. Cu toate acestea, au existat încă 11 episoade de șoc cardiogen în grupul cu metoprolol la 1000 de pacienți tratați. Riscul de a dezvolta șoc cardiogen a fost cel mai mare la pacienții care prezentau disfuncție ventriculară stângă moderată până la severă (clasa Killip II sau mai mare).

Prin urmare, deși dovezi solide susțin utilizarea beta-blocantelor pentru managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, dovezile pentru utilizarea lor de rutină la toți pacienții cu IM sunt mai puțin clare.26 Cu toate acestea, din cauza dovezilor agregate ale beneficiilor administrării precoce a beta-blocantelor în IM, ghidurile profesionale actuale recomandă administrarea beta-blocantelor orale în primele 24 de ore la pacienții fără contraindicație. De asemenea, este rezonabil să se administreze beta-blocante intravenoase la pacienții cu IM dacă este prezentă o tahiaritmie sau hipertensiune arterială, în absența semnelor de insuficiență cardiacă și/sau debit scăzut, risc crescut de apariție a șocului, indicatori de risc crescut de apariție a șocului sau alte contraindicații relative la beta-blocante. În plus, pacienții care au inițial contraindicații la un beta-blocant (de exemplu, insuficiență cardiacă) ar trebui reevaluați în ceea ce privește candidatura lor pentru un beta-blocant oral după 24 de ore. Beta-blocantele pot fi utile în special la pacienții cu boală coronariană reziduală nerevascularizată semnificativă și dovezi de ischemie recurentă sau tahiaritmii la începutul timpului după debutul infarctului.

Prin urmare, beta-blocantele sunt recomandate în ghidurile profesionale pentru utilizare precoce în cadrul IM acut, cu excepția cazurilor în care sunt contraindicate, și apoi pentru prevenirea secundară. Cu toate acestea, nu există o recomandare clară bazată pe dovezi în ghidurile actuale cu privire la durata adecvată a tratamentului cu beta-blocante la pacienții post-IM cu fracțiuni normale de ejecție a ventriculului stâng, care nu suferă de angină pectorală sau care nu necesită beta-blocante pentru hipertensiune arterială sau aritmie.

Revascularizare coronariană

Obiectivele revascularizării coronariene sunt de a restabili perfuzia la miocardul ischemic și de a reduce riscurile de ocluzie ulterioară la locurile de stenoză și ruptura plăcii. În STEMI, revascularizarea de urgență are ca scop limitarea leziunii ischemice și reducerea la minimum a complicațiilor infarctului (vezi capitolul 17). Scopul principal este de a trata leziunile vinovate ocluzate și există dezbateri și studii în curs privind tratamentul leziunilor nevinovate. Mulți pacienți au leziuni suplimentare în alte locuri ale arborelui coronarian. Ghidurile actuale recomandă revascularizarea numai leziunii vinovate în momentul PCI primară, dar un studiu recent de dimensiuni modeste sugerează că revascularizarea completă poate îmbunătăți rezultatele (trialul CvLPRIT).27 Studiul COMPLETE mult mai amplu (NCT01740479), care testează o strategie de revascularizare în etape pentru leziunile nevinovate, este în desfășurare.

Selecția pacienților pentru revascularizare acută după NSTEMI se bazează pe identificarea persoanelor cu risc mai mare (Figura 13-8; vezi capitolul 16) și pe tratamentul de urgență al celor cu ischemie în curs și complicații ischemice. Pacienții rămași pot fi supuși unei strategii angiografice nonacute sau identificării ischemiei oculte folosind imagistică (vezi secțiunea privind Identificarea ischemiei oculte și capitolul 30).

Identificarea ischemiei oculte

Pe lângă tratamentul leziunii vinovate, prevenirea ischemiei recurente legate de boala în alte vase coronariene este un aspect cheie al managementului general al pacienților cu IM. Identificarea invazivă a leziunilor coronariene netratate și evaluarea semnificației acestora sau utilizarea testelor neinvazive pot fi utile pentru a dezvălui zonele de ischemie pentru tratamentul ulterior. Aceste abordări nu se exclud reciproc. Cu toate acestea, o strategie mai conservatoare de „așteptare atentă", bazată pe simptome și teste de efort, s-a dovedit a fi inferioară angiografiei și revascularizării în NSTEMI.21

Detectarea invazivă a ischemiei oculte

Rezerva fracționară a fluxului într-o stenoză coronariană poate fi măsurată utilizând un ghidaj sensibil la flux pentru a determina semnificația funcțională a stenozei coronariene, iar această abordare este superioară unei strategii ghidate angiografic și superioară unei strategii medicale28-29 Imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție poate oferi, de asemenea, estimări ale fluxului coronarian, dar validarea clinică la scară largă este încă de făcut30.

Detectarea neinvazivă a ischemiei oculte

Sunt disponibile mai multe abordări neinvazive pentru a detecta ischemia oculta pe baza ecocardiografiei cu imagistica de perfuzie (vezi capitolul 31), imagistica nucleară (vezi capitolul 32) și imagistica prin rezonanță magnetică (vezi capitolul 33). Aceste abordări au fost studiate pe larg, dar mai ales la pacienții cu boală coronariană stabilă.31 Fiecare dintre aceste tehnici imagistice este superioară practicii acceptate anterior de testare la efort pe banda de alergare, care are o sensibilitate relativ slabă și o specificitate suboptimă (vezi capitolul 30).

COMPLICATII ELECTRICE SI MECANICE

Managementul complicațiilor acute ale IM începe în faza prespitalicească și continuă prin îngrijirea în spital. Principiile cheie ale managementului se bazează pe terapiile pentru atenuarea riscului de apariție a complicațiilor mecanice majore și pe prevenirea și tratamentul rapid al aritmiilor care pun viața în pericol (Caseta 13-5). Odată ce au apărut complicații majore (de exemplu, insuficiență cardiacă severă,

CASETA 13-5 Principii de management al complicațiilor electrice și mecanice

Inhibarea căilor dezadaptative ale activării neurohormonale pentru a atenua insuficiența cardiacă și remodelarea adversă.

Identificarea și gestionarea aritmiilor (inclusiv aritmii ventriculare susținute și fibrilație atrială).

Terapii adjuvante pentru ameliorarea simptomelor.

Terapie cu dispozitive pentru disfuncții mecanice și insuficiență cardiacă.

Managementul hiperglicemiei și hiperlipidemiei.

Identificarea și managementul ischemiei oculte.

Prevenție secundară și reabilitare.

debit cardiac redus și șoc cardiogen, ruptură subacută), poate exista o posibilitate limitată de a inversa compromisul miocardic sever.

Aritmii

Fibrilația ventriculară este cauza majoră a morții subite în primele ore după infarct; prin urmare, este nevoie de identificarea rapidă a celor cu infarct miocardic în evoluție și accesul la medici care sunt instruiți și echipați pentru a efectua RCP (vezi Capitolul 5). Epidemiologia este o provocare deoarece decesele timpurii sunt excluse din studiile efectuate în spital. Studiile epidemiologice comunitare demonstrează că 60% până la 73% dintre decesele asociate cu STEMI apar în afara spitalului, în principal în primele 1 până la 2 ore de la debut. Întreruperea legăturii dintre IM acut și moartea subită cardiacă este un obiectiv esențial în gestionarea IM. Elementele cheie ale tratamentului precoce implică resuscitarea rapidă prespitalicească și defibrilarea. Aritmiile ulterioare (tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și fibrilație atrială) pot fi consecința unui infarct extins și a unei leziuni musculare; prin urmare, reperfuzia eficientă și promptă este esențială pentru prevenirea acestora. Pentru cei care suferă leziuni musculare și funcția sistolică afectată, dispozitivele cardiace implantabile pentru tratament pot fi utile (vezi capitolul 28). Aritmiile ventriculare în faza ulterioară a infarctului sunt markeri ai ischemiei continue, disfuncției mecanice și insuficienței cardiace și sunt indicatori ai rezultatului advers.

Alte aritmii și tulburări de conducere sunt frecvent întâlnite în faza acută a infarctului, în special la cei cu afectare a funcției ventriculare, iar cea mai frecventă este fibrilația atrială de debut, urmată de tahicardie ventriculară nesusținută și defecte de conducere (vezi capitolul 28).32. pacienţi cu afectare a funcţiei ventriculare.32

Complicații mecanice

În ciuda terapiilor disponibile în prezent, mulți pacienți suferă suficiente leziuni miocardice care produc disfuncție mecanică sistolice și complicațiile asociate acesteia. Complicațiile mecanice specifice, cum ar fi ruptura miocardică și disfuncția acută a valvei mitrale, sunt discutate în capitolul 26. În plus, afectarea funcției contractile ventriculare din cauza asomării ischemice (vezi capitolul 24) și remodelarea adversă a ventriculului sunt consecințe importante ale stresului crescut al peretelui asociat cu mărirea mecanică a ventriculului.

disfuncție a ventriculului. Activarea neuroendocrină apare și este asociată cu modificări ale expresiei genelor, modificări în manipularea calciului, moartea celulelor miocitelor și hipertrofie în miocardul neischemic și este, de asemenea, asociată cu dilatarea miocardului afectat. În consecință, există o disfuncție mecanică suplimentară și stres pe perete și

dezvoltarea unui ciclu vâscos, care duce la remodelare dezadaptativă sau patologică (vezi capitolul 36).

Cea mai frecventă manifestare a remodelării adverse este insuficiența cardiacă (vezi capitolul 25) și s-au făcut progrese substanțiale în reducerea impactului insuficienței cardiace pe termen lung (vezi capitolul 36). Mai multe etape de intervenție pot fi benefice în atenuarea riscului de insuficiență cardiacă la pacienții cu IM acut. În primul rând, reducerea la minimum a leziunii miocardice prin revascularizare promptă este, din nou, principiul central al managementului. În al doilea rând, ameliorarea leziunii de reperfuzie poate diminua dimensiunea teritoriului final al infarctului, iar noi terapii pentru limitarea leziunii de reperfuzie sunt în curs de investigare (vezi capitolul 24). În al treilea rând, s-a dovedit că promovarea vindecării miocardice și prevenirea remodelării adverse a ventriculului lezat reduce insuficiența cardiacă. În special, inhibarea căilor dezadaptative ale activării neurohormonale a oferit un progres revoluționar în management. Rolul și aplicarea antagoniștilor renină-angiotensină și aldosteronului, care au îmbunătățit semnificativ rezultatele și calitatea vieții la pacienții cu IM cu risc sau complicat de insuficiență cardiacă, sunt discutate în detaliu în altă parte (vezi capitolul 25 și capitolul 36). La pacienții cu markeri ai riscului crescut de insuficiență cardiacă ca urmare a IM, prioritizarea acestor agenți față de introducerea precoce a beta-blocantelor este rezonabilă. Cu toate acestea, deși nu sunt recomandate în faza incipientă a IM la astfel de pacienți, blocantele beta-adrenergice au un rol cheie în managementul pe termen lung al insuficienței cardiace cauzate de cardiomiopatia ischemică după IM (vezi capitolul 25).

Dispozitivele de asistență ventriculară au fost dezvoltate inițial pentru a susține debitul cardiac și pentru a stabiliza pacientul cu defecțiune acută ca o punte către terapia definitivă; de obicei transplant cardiac. Provocări majore rămân cu dispozitivele mecanice de asistență, inclusiv riscul de infecție, sângerare și accident vascular cerebral, dar evoluțiile viitoare pot permite implantarea dispozitivelor miniaturizate pe termen lung, ca „terapie de destinație” (vezi capitolul 27).

TERAPIILE ADUNCTIVE ÎN FAZA ACUTA

Agenți de scădere a lipidelor

Beneficiile pe termen lung ale scăderii lipidelor pentru prevenția secundară au fost demonstrate fără echivoc, iar terapia cu statine are o recomandare de clasa 1 în ghiduri.33-34 Mai mult, în analizele cumulate, o terapie mai intensivă are ca rezultat mai puține infarcte ulterioare, accidente vasculare cerebrale ischemice și revascularizări, și o rată mai scăzută a deceselor cardiovasculare cu intensitate moderată33. Inițierea terapiei hipolipemiante în timpul spitalizării inițiale pentru IM acut pare să îmbunătățească aderența la terapie și, prin urmare, este recomandată tuturor pacienților cu IM în absența contraindicațiilor. În plus, terapia precoce cu statine poate contribui la reducerea vulnerabilității plăcii și a complicațiilor revascularizării pentru a oferi beneficii clinice suplimentare timpurii. Utilizarea terapiei hipolipemiante pentru prevenirea secundară pe termen lung este discutată în capitolul 34.

Managementul hiperglicemiei

Hiperglicemia este frecvent observată în faza acută a STEMI și NSTEMI și este un predictor puternic al rezultatului advers pe termen lung, atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără. Deși creșterea glicemiei apare în mod acut în faza incipientă a infarctului, ca răspuns la catecolamine și alți stimuli, este, de asemenea, un marker al diabetului nerecunoscut și al metabolismului afectat al glucozei. Prima manifestare a diabetului zaharat și a intoleranței la glucoză poate apărea în cursul infarctului. Ghidurile recomandă măsurarea glucozei a jeun și a hemoglobinei glicozilate la toți cei care prezintă hiperglicemie precoce și efectuarea de teste orale de toleranță la glucoză atunci când se suspectează diabet.5 Corectarea hiperglicemiei folosind insulină a demonstrat beneficii în studiile clinice, dar au existat și unele rezultate contradictorii.35

Infuzia dintr-o combinație de glucoză, insulină și potasiu nu a reușit să prezinte beneficii în două studii pe scară largă, iar terapia intensivă cu insulină poate duce la complicații legate de hipoglicemie la pacienții critici. În ciuda absenței dovezilor definitive din studiile la scară largă, ghidurile recomandă o strategie de control atent, dar moderat al hiperglicemiei și evitarea hipoglicemiei.4,5

PREVENIRE ȘI REABILITARE SECUNDARĂ

Aterotromboza este o boală cronică cu istorie naturală care este punctată de perioade de instabilitate și de relativă liniște în timp. Pacienții pot părăsi spitalul cu impresia greșită că au fost vindecați printr-o revascularizare coronariană reușită după prezentarea unui IM acut. Cu toate acestea, pacienții cu IM au un risc de peste două ori mai mare de evenimente cardiovasculare majore decât persoanele fără un IM anterior. Din acest motiv, mai multe dintre măsurile farmacologice de prevenție secundară sunt inițiate în faza de internare și continuate după externare. Acestea includ managementul riscului antitrombotic, scăderea lipidelor și modificări ale sistemului neurohormonal (vezi capitolul 34).

Durata terapiei

Aterotromboza este o boală cronică care implică de obicei difuz arborele arterial, cu multiple leziuni neobstructive. Cu toate acestea, aceste leziuni neobstructive pot da naștere la obstrucții viitoare (aproximativ 50% din evenimentele ulterioare într-un studiu longitudinal al pacienților cu boală coronariană au fost cauzate de leziuni nevinovate36; vezi capitolul 10). Din aceste motive, există o rațiune puternică pentru terapia preventivă secundară pe termen lung la pacienții după IM acut.

Durata tratamentului este de-a lungul vieții pentru terapia hipolipemiantă, pentru aspirină și pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină și antagoniștii reninei. Cu toate acestea, pentru terapia antiplachetă dublă, echilibrul dintre beneficii și riscuri trebuie cântărit pentru fiecare pacient după primul an de tratament după IM, luând în considerare riscul trombotic, riscul de sângerare, costul și disponibilitatea (vezi capitolul 35).37'38

25-i

Schimbări ale stilului de viață și reabilitare cardiacă

Consecințele pe termen lung după IM sunt influențate nu numai de evenimentul indice și de amploarea leziunii miocardice, ci și de totalitatea factorilor de risc care afectează pacientul. Impactul cumulativ al riscurilor pe termen lung după IM este adesea subrecunoscut. De exemplu, pentru pacienții cu NSTEMI care ajung într-un spital, mai mult de 80% din riscul de deces sau infarct miocardic la 5 ani depășește momentul externării din spital (Figura 13-9).39

Schimbările stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular sunt dificil de implementat și chiar mai dificil de susținut. Programele de îmbunătățire a calității pentru monitorizarea renunțării la fumat și implicarea în programele de reabilitare sunt exemple de intervenții pentru sprijinirea prevenției secundare. Intervențiile cheie ale stilului de viață includ renunțarea la fumat, controlul tensiunii arteriale, modificarea dietei și a glicemiei, reducerea greutății și programele de exerciții fizice. Din păcate, mulți pacienți afectați nu reușesc să facă modificările inițiale, iar dintre cei care urmează programele, doar o minoritate le completează. Aderarea pacientului la terapiile preventive secundare este o țintă critică pentru prevenirea pe termen lung.5

Obezitatea este o problemă majoră în aproape toate comunitățile industrializate și pur și simplu oferirea de sfaturi dietetice are o eficacitate limitată. Mai recent, rolul chirurgiei bariatrice a fost investigat la pacienții obezi sever și la cei cu diabet zaharat de tip 2. S-a demonstrat că nu numai că reduce greutatea, ci și că inversează intoleranța la glucoză.40 Cu toate acestea, astfel de abordări chirurgicale nu sunt aplicabile la majoritatea pacienților după un eveniment SCA.

S-a demonstrat că programele de reabilitare bazate pe exerciții fizice nu numai că îmbunătățesc calitatea vieții legate de sănătate, ci și că reduc riscul evenimentelor cardiovasculare ulterioare (vezi capitolul 34).4-5.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Intervențiile terapeutice actuale au îmbunătățit radical rezultatele după IM, cel puțin pentru pacienții care supraviețuiesc pentru a ajunge la îngrijiri medicale. Letalitatea de caz a scăzut progresiv, iar acest lucru este asociat temporar cu adoptarea terapiilor cheie bazate pe dovezi. Cu toate acestea, rămân multe de făcut, mai ales în reducerea mortalității prespitalicești și în reducerea riscurilor pe termen lung după IM.

13

Un principiu cheie, și încă nerealizat în managementul IM, constă în identificarea precoce a pacienților cu plăci rupte pentru a preveni complicațiile trombotice și ocluzive și, prin urmare, pentru a preveni progresia la MI. Ruptura plăcii fără ocluzie majoră a vaselor

coronariene apare mai frecvent și mai larg decât întreruperea, urmată de IM manifest clinic (vezi capitolul 3). Studiile angioscopice, cu ultrasunete intravasculare (cu „histologie virtuală") și analizele post-mortem au arătat că evenimentele de ruptură a plăcii pot apărea în mai multe locuri din sistemul arterial coronar (și sistemic) și că multe dintre evenimentele de ruptură a plăcii apar în tăcere și fără complicații manifeste clinic. Aceste rupturi de plăci se pot repara fără complicații trombotice detectabile, dar pot contribui la progresia leziunilor coronariene ateromatoase (vezi capitolul 10).41-42 Dacă plăcile susceptibile ar putea fi identificate și tratate, aceasta ar revoluționa managementul IM.43

Eforturile actuale de cercetare se concentrează pe identificarea timpurie a plăcilor susceptibile la ruptură, așa-numitele „plăci vulnerabile", dar până în prezent, identificarea și tratamentul acestor plăci depășește sfera managementului actual.44 De exemplu, tomografia cu emisie de pozitroni combinată cu tomografia computerizată (Figura 13-10)45 poate fi utilizată pentru a identifica plăcile cu risc ridicat. Identificarea pacienților vulnerabili este o provocare continuă, dar evoluțiile recente ale biomarkerilor de inflamație, reparare și leziuni ale miocitelor au deschis ușa către schimbări viitoare în tratamentul și prevenirea IM (vezi capitolul 8) și o paradigmă de investigație emergentă în principiile managementului IM.

În cardiologia acută, există deja o abundență de dovezi din studii și o consecvență a ghidurilor internaționale. Cu toate acestea, pentru tratamentele farmacologice, există multiple opțiuni și provocări pentru clinicienii de îngrijire de urgență și cardiologii de îngrijire acută. Există lacune importante în adoptarea terapiilor bazate pe dovezi, în special printre cei cu comorbidități, cei fragili și în unele grupuri etnice și socioeconomice. Dintr-o perspectivă societală, există câștiguri potențiale mai mari din tratarea tuturor celor potențial eligibili pentru tratamentele recomandate de ghidul de clasa 1 decât din alegerea dintre opțiunile terapeutice ale celor selectați pentru tratament. Această problemă necesită programe solide de îmbunătățire a calității, schimbări organizaționale și finanțare adecvată.40 Urmează provocări considerabile și spațiu pentru progrese suplimentare.

Referințe clasice

Eikelboom JW, și colab.: Impactul advers al sângerării asupra prognosticului la pacienții cu sindroame coronariene acute, Circulation 114:774, 2006.

Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente Investigatorii studiului: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, NEngl J Med 345:494, 2001.

Grup de colaborare ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival): Studiu randomizat de streptokinaza intravenoasă, aspirina orală, ambele sau niciunul dintre 17.187 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Grup colaborativ, 21,9849.

Grupul de risc: Risc de infarct miocardic și deces în timpul tratamentului cu doze mici de aspirină și heparină intravenoasă la bărbații cu boală coronariană instabilă, Lancet 336:827, 1990.

Salomaa V, și colab.: Scăderea deceselor în afara spitalului prin boli coronariene a contribuit în principal la scăderea globală a ratei mortalității prin boli coronariene în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 35 și 64 de ani în Finlanda. Studiul FINAMI, tiraj 108:691,2003.

Referințe

Jollis JG, și colab.: Sisteme de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: un raport din misiunea American Heart Association: lifeline, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:423, 2012.

Weisfeldt DT, et al.: Supraviețuirea după aplicarea defibrilatoarelor externe automate înainte de sosirea sistemului medical de urgență, J Am Coll Cardiol 55:1713, 2010.

Lloyd-Jones D, și colab.: Rezumat executiv: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2010: un raport de la American Heart Association, Circulation 121:948, 2010.

O'Gara PT, et al.: 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Circulation 127:529, 2013.

Steg PG, și colab.: Ghid pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care se prezintă cu supradenivelare de segment ST, Eur Heart J 33:2569, 2012.

Fox KAA, Huber KA: Perspectiva europeană privind îmbunătățirea sistemelor acute de îngrijire în STEMI: știm ce să facem, dar cum putem face asta? Nat Clin Pract Cardiovasc Med 5:708, 2008.

Roe MY, et al.: Tratamente, tendințe și rezultate ale infarctului miocardic acut și intervenției coronariene percutanate, J Am Coll Cardiol 56:254, 2010.

Desta L, Jernberg T, Lofman I: Incidența, tendințele temporale și impactul prognostic al insuficienței cardiace care complică infarctul miocardic acut: SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated Conforme Recommended Therapies of 1199, acute study of 5 patients admis): infarcte miocardice, 1996 până în 2008, J Am Coll Cardiol Heart Failure 3:234, 2015.

Lamberts M, și colab.: Oral anticoagulation and antiplatlets in atrial fibrillation patients after myocardial infarct and coronary intervention, J Am Coll Cardiol 62:981, 2013.

Proiectul național de audit al ischemiei miocardice (MINAP) Marea Britanie: Cum îngrijește NHS pacienții cu atac de cord. Raport public anual aprilie 2013-mai 2014. http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/minap/documents/annual_reports/minap-public-report-2014.

Hanssen M, și colab.: Registrul francez privind infarctul miocardic cu supradenivelare ST și fără supradenivelare ST 2010. FAST-MI 2010, Heart 98:699, 2012.

Schiele F, și colab.: Strategia de reperfuzie în Europa: tendințe temporale în măsurile de performanță pentru terapia de reperfuzie în ST-elevation MI, Eur Heart J 31:2614, 2010.

Gale CP, et al.: Rezolvarea inegalităților în îngrijire? Reducerea mortalității la vârstnici după sindroame coronariene acute. The Myocardial Ischeemia National Audit Project 2003 - 2010, Eur Heart J 33:630, 2011.

Thygesen K, și colab.: Grupul de redactare în numele Grupului de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru definiția universală a infarctului miocardic. A treia definiție universală a infarctului miocardic, Eur Heart J 233:2551, 2012.

Cabello JB, et al.: Oxygen therapy for acute myocardial infarct, Cochrane Database Syst Rev 16:CD007160, 2010.

Amin ST și colab.: Scorul de risc dinamic TIMI pentru STEMI, J Am Heart Assoc 2:e003269, 2013.

Fox KAA, et al.: Pacienții cu boală coronariană acută ar trebui să fie stratificați pentru management în funcție de riscul lor? Derivare, validare externă și rezultate folosind scorul de risc GRACE actualizat, BMJ Open 21:4, 2014.

Fox KAA, în numele anchetatorilor GRACE, et al.: Intervenție în sindroamele coronariene acute: pacienții sunt supuși intervenției pe baza caracteristicilor lor de risc? Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), Heart 93:177, 2007.

Amsterdam EA, și colab.: Ghidul AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 64:e139, 2014.

Hamm CW, et al.: Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), Eur Heart J 32:2999, 2011.

Fox KAA, pentru FIR Collaboration, și colab.: Rezultatul pe termen lung al unei strategii invazive de rutină versus selective la pacienții cu sindrom coronarian acut fără

supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului, J Am Coll Cardiol 55:2435, 2010.

Jneid H, et al.: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără elevație ST (Actualizarea Ghidului 2007 Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Replaceing the 2011 Heart Association: Cardiologie Focused Foundation/American Heart Association) Force on Practice Guidelines, Circulation 126:875, 2012.

Wiviott SD și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 357:200, 2007.

Wallentin L, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 361:1045, 2009.

Mehta SR, et al.: Terapia antitrombotică cu fondaparinux în relație cu strategia de management intervențional la pacienții cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare de segment ST și non-ST. O analiză individuală combinată la nivel de pacient a Organizației a cincea și a șasea pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice (OASIS 5 și 6) studii randomizate, circulație 118:2038, 2008.

Bangalore S, și colab.: Rezultate clinice cu blocante Ș pentru infarctul miocardic: o meta-analiză a studiilor randomizate, The American Journal of Medicine 127:939, 2014.

Gershlick AH, și colab.: Trial randomizat de revascularizare completă versus leziune numai la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare pentru STEMI și boli multivasale: Trial CvLPRIT, J Am Coll Cardiol 65:963, 2015.

Tonino PAL, și colab.: Rezerva de flux fracționară versus angiografia pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate, N Engl J Med 360:213, 2009.

De Bruyne B, și colab.: PCI ghidată de rezerve de flux fracțional versus terapia medicală în boala coronariană stabilă, N Engl J Med 367:991, 2012.

Chiribiri A, și colab.: Evaluarea severității și a localizării stenozei arterei coronare: analiza cantitativă a gradienților de perfuzie transmurală prin RMN de înaltă rezoluție versus FFR, J Am Coll Cardiol Img 6:600, 2013.

Garcia-Garcia HM, et al.: Placi de imagistică pentru a prezice și a gestiona mai bine pacienții cu evenimente coronariene acute, Circ Res 114:1904, 2014.

Bloch Thomsen PE, și colab.: Înregistrarea pe termen lung a aritmiilor cardiace cu un monitor cardiac implantabil la pacienții cu fracție de ejecție redusă după IM, Circulation 122:1258, 2010.

Reiner Z, et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipideemias. The Task Force for the management of dyslipideemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Eur Heart J 32:1769, 2011.

Stone NJ, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Circulation 129:S1, 2014.

De Caterina R, și colab.: Controlul glicemic în sindroamele coronariene acute: valoare prognostică și opțiuni terapeutice, Eur Heart J 31:1557, 2010.

Stone GW, et al.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene, N Engl J Med 364:226, 2011.

Baber U, și colab.: Prevalența, impactul și valoarea predictivă a detectării aterosclerozei coronariene și carotide subclinice la adulții asimptomatici: Studiul Bioimage J Am Coll Cardiol 65:1065, 2015.

UchidaY: Progrese recente în angioscopia coronariană J Cardiol 57:18, 2011.

Finn AV, et al.: Concept of vulnerabil/instable plate, Arterioscler Thromb Vasc Biol 30:1282, 2010.

Jo JA, și colab.: Imagistica optică endogenă morfologică și biochimică simultană a aterosclerozei, Eur Heart J Cardiovasc Imaging 16:910, 2015.

Joshi NV, și colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorură 18F pentru identificarea plăcilor de ateroscleroză coronariană rupte și cu risc ridicat: un studiu clinic prospectiv, Lancet 383:705, 2014.

Practici cliniceControverse

Selectarea terapiei de reperfuzie și a strategiilor de transfer V pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

Kevin R. Bainey și Paul W. Armstrong

PREZENTAREA CAZULUI, 154

PREZENTAREA CAZULUI

Un bărbat în vârstă de 57 de ani se prezintă la un spital comunitar fără capacitatea de intervenție coronariană percutanată primară (PPCI) dimineața devreme (4 dimineața) cu o istorie de 1,5 ore de durere toracică severă. Istoricul său medical este semnificativ pentru hipertensiune arterială. Soția sa a sunat la 911, iar la momentul primului contact medical de către paramedici, el era stabil hemodinamic. La examenul cardiac, presiunea venoasă jugulară a acestuia este ridicată la 7 cm deasupra unghiului sternal și se observă un al treilea zgomot cardiac. Examenul respirator a evidențiat crestături bazilare în câmpurile pulmonare inferioare. Electrocardiograma (ECG), care a fost înregistrată în decurs de 10 minute de la sosire, arată un infarct miocardic cu supradenivelare ST anterior (STEMI) cu un teritoriu mare de miocard la risc fără unde Q inițial. Timpul de transfer al serviciului medical de urgență (EMS) la un spital compatibil cu PCI pentru PPCI este estimat la 60 de minute, în ciuda condițiilor aspre de iarnă. Tenecteplaza (TNK) este ușor disponibilă pentru administrare la locul de prezentare a spitalului.

INTRODUCERE

În era actuală a terapiei bazate pe dovezi, morbiditatea și mortalitatea din cauza STEMI au scăzut remarcabil (vezi capitolul 2). Această tendință a fost însoțită de reducerea dimensiunii infarctului și îmbunătățirea funcției ventriculare stângi, mediată în mare măsură de terapia de reperfuzie în timp util și eficient (vezi capitolul 13). Mai mult, educația publică îmbunătățită care duce la prezentarea mai devreme a pacientului, răspunsul rapid la urgență din partea personalului paramedical bine instruit și echipat, tratamentul îmbunătățit în domeniu și aplicarea celei mai bune strategii de reperfuzie pentru pacientul potrivit, la momentul potrivit, la locul potrivit - toate integrate cu un triaj simplificat - au îmbunătățit îngrijirea pacienților cu STEMI (vezi Capitolul 5).

Aprecierea că evaluarea timpurie a riscului informează diagnosticul și ghidează utilizarea strategiilor farmacologice și/sau invazive contemporane adecvate sunt componente cheie ale îngrijirii optime bazate pe pacient (vezi Capitolul 11). Cu toate acestea, în multe jurisdicții, credința clinică predominantă este că PPCI nu este doar strategia de reperfuzie preferată, susținută de o recomandare de ghid de clasa I (cu condiția ca PPCI să poată fi livrat rapid într-o unitate calificată 24/7), dar că ar trebui să fie singura strategie. Deși PPCI

în timp util poate fi acum realizată în general la acei pacienți care se prezintă la un centru PPCI, fezabilitatea atingerii acestui obiectiv la majoritatea pacienților cu STEMI (adică, cei care se prezintă la un centru care nu este capabil de PCI, așa cum este prezentat în cazul descris anterior) este mult mai dificilă. Plasarea majorității pacienților cu STEMI în contextul locației lor geografice, accesul la PPCI în timp util și expert 24/7, logistica de transfer și timpul ischemic total scurs (definit ca întârzierea de la debutul simptomelor până la terapia eficientă de reperfuzie) dezvăluie realitatea crudă a provocărilor semnificative de management. Deoarece modulatorul cheie al rezultatului STEMI este timpul ischemic total, totuși există dovezi larg răspândite că această fereastră temporală recomandată este depășită în mod constant la un număr mare de pacienți transferați pentru PPCI, trebuie explorate strategii alternative. O strategie farmacoinvazivă (PI) a apărut acum ca o alternativă legitimă.

Scopul nostru în acest capitol este de a oferi perspective cu privire la selecția strategiilor de reperfuzie la pacienții cu STEMI care

necesită transfer la un spital compatibil PCI. Așa cum au fost articulate pentru prima dată în ghidurile STEMI din 2004 ale Fundației Americane de Cardiologie (ACCF)/Asociației Americane a Inimii (AHA), aceste perspective se aliniază cu cele patru componente cheie ale abordării recomandate pentru STEMI, și anume, evaluarea (1) riscului atribuibil inițial din STEMI, (2) riscul de apariție a fibrinoliticului, (3) timpul necesar de la primul contact medical și timpul necesar (3) de la primul contact medical, (3) timpul necesar până la terapia medicală. PPCI.

ELEMENTE CARE INFLUENȚEAZĂ ÎNTÂRZIEREA REPERFUZIEI PENTRU INTERVENȚIA CORONARĂ PERCUTANĂ PRIMARĂ ÎN

PACIENȚI DE TRANSFER

PCI primar efectuat rapid într-un centru de expertiză cu volum mare are rezultate excelente. Cu toate acestea, pacienții fără acces facil la site-urile PCI sunt deosebit de sensibili la întârzierile care pot compensa aceste beneficii clinice (Figura 14-1; vezi și Capitolul 5).

Întârzierea pacientului

În ciuda eforturilor globale de educație publică, mulți pacienți încă nu caută asistență medicală timp de aproximativ 1 până la 2 ore de la prezentarea simptomelor.1-2 A apărut un profil al acelor pacienți care au cel mai mare șans să întârzie activarea serviciului de asistență medicală și indică că sunt mai predispuși să fie adulți în vârstă, femei, diabet, afro-american sau cu statut socio-economic inferior. a subliniat importanța tot mai mare a adulților în vârstă; în timp ce doar 17% din această cohortă avea vârsta mai mare de 65 de ani, ei au reprezentat 64% din decese.5 O problemă suplimentară se referă la alegerea pacientului pentru transportul la o unitate de sănătate. Deoarece cel puțin 50% dintre

pacienți nu folosesc sistemul EMS, aceștia se prezintă ca „walk-in" la cea mai apropiată cameră de urgență6 și sunt supuși

la întârzieri suplimentare în recunoașterea diagnosticului și a terapiei (vezi Figura 5-12). Rezultatele din registrul Rețeaua-Get With The Guideline (ACTION-GWTG) pentru tratamentul coronarian acut și rezultatele intervenției (>37.000 de pacienți) au constatat că doar 60% dintre pacienții cu STEMI au activat EMS. Pacienții auto-transportați au avut mai multe șanse să fie mai tineri, bărbați, stabili hemoddinamic și să aibă mai puține afecțiuni comorbide. S-au observat timpi ischemici mai lungi și întârzieri extinse ale tratamentului, supunând acești pacienți la rezultate adverse.7

Întârzierea sistemului prespital

La pacienții care activează direct EMS, există provocări continue în ceea ce privește transportul la spitalele capabile de PCI. S-au făcut eforturi pentru a ocoli site-urile non-PCI și pentru a trece la centrele regionale de trimitere STEMI; cu toate acestea, 80% dintre astfel de pacienți încă nu obțin PPCI în 90 de minute (vezi capitolul 5).8 În ciuda eforturilor naționale majore de a reduce timpul de tratament pentru PPCI, o analiză a peste 12.000 de pacienți STEMI din registrul ACTION-GWTG (inclusiv pacienți din programul „Mission: Lifeline" [2008-2011] a avut loc în mod frecvent ocolire (10%) în departamentul de urgență. în primul rând numai în timpul orelor de lucru obișnuite. S-au observat timpi mai scurti pentru primul contact medical cu dispozitivul la pacienții care au ocolit departamentul de urgență, dar acești timpi mai scurti au fost asociați cu îmbunătățiri marginale ale mortalității în spitale ajustate (odds ratio [OR], 0,69; interval de încredere [IC] 95%, 0,45 până la 1,03; P = 0,07).9

Într-un registru observațional cheie de 6209 pacienți danezi cu STEMI transportați de EMS pentru PPCI (35% care au fost transferați înainte de spital direct la un centru PCI, cu restul de pacienți transferați dintr-un spital care nu este capabil de PCI), mortalitatea pe termen lung (mediana 3,4 ani, interval interquartil [IQR], 1,8 până la întârzieri de sistem) a crescut cu întârzierile sistemului. Prin urmare, impactul timpului ischemic total este extrem de important și relevant din punct de vedere prognostic așa cum este reprezentat

Întârzierea pacientului

Recunoașteți simptomele

Activarea EMS

Întârziere de sistem

Întârziere logistică PCI Center

Autoprezentare la spitalul non-PCI

Prezent în ambulanță

Obține/interpreta ECG

Activați laboratorul de cateterism

Ocolirea site-ului care nu este compatibil PCI

Ocoliți site-ul PCI ED

Distanța de transfer

Conditii meteo

Obține/interpreta ECG

Activați laboratorul de cateterism

Timp de ușă în ușă

Ocoliți site-ul PCI ED

Distanța de transfer

Conditii meteo

Consimțământ informat

Experiență de operator

Acces vascular

Angiografia diagnostic

Identificați și încrucișați vinovații cu firul

Instalați stentul

Selectarea terapiei de reperfuzie și a strategiilor de transfer pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

PCI primar cu întârziere minimă (durata dispozitivului FMC, 90-120 minute)

Reperfuzie mecanică

FIGURA 14-1 Componentele întârzierilor în transferul infarctului miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) pentru intervenția coronariană percutanată primară (ICP). Pacienții care se prezintă cu ambulanța sunt încurajați să ocolească spitalele non-PCI și să meargă direct la un site PCI. Cu toate acestea, logistica de transfer poate duce în continuare la transportul ambulanței către un spital care nu este capabil de PCI, ceea ce introduce apoi întârzieri suplimentare. ECG, electrocardiogramă; UR, secția de urgențe; EMS, servicii medicale de urgență; FMC, primul contact medical.

de întârzierea sistemului (adică primul contact medical la procedură) atunci când se ia în considerare transferul pentru PPCI. Aceste date sunt deosebit de demne de remarcat deoarece (1) ele demonstrează incapacitatea de a furniza PPCI în timp util pentru majoritatea pacienților din țara mică a Danemarcei, unde timpii de conducere sunt scurti și facilitățile PPCI sunt abundente; (2) Danemarca are o experiență substanțială în desfășurarea încercărilor de strategii de transfer care au influențat puternic mișcarea către PPCI; și (3) mortalitatea pe termen scurt (în spital, 30 de zile sau chiar 1 an) este un instrument clar pentru a evalua implicațiile pe termen lung ale reperfuziei întârziate. Această problemă este explorată în continuare în secțiunea privind perspectivele de viitor.

Întârzierea sistemului interspital

În Statele Unite, majoritatea pacienților cu STEMI nu se prezintă la un site compatibil cu PCI, deoarece majoritatea (aproximativ 80%) din instituțiile de îngrijire a sănătății din întreaga țară sunt spitale comunitare fără capacitatea PPCI. Pentru acei pacienți care se prezintă într-o unitate care nu este capabilă de PCI și care necesită transfer, timpii de la ușă la balon rămân cu mult peste recomandarea vizată (transfer de la ușă la balon <90 de minute) pentru a îmbunătăți accesul în timp util la îngrijire (7,6% în 2007 până la 18,7% în 2009).8 2007, Wang si colegii sai au evaluat mai mult de 115.000 de pacienti STEMI care au suferit PPCI la 790 de spitale din Statele Unite.11 Dintre acestia, 25% dintre pacienti s-au prezentat la spitale non-PCI. Tratamentul pacienților cu STEMI care au trebuit să fie transferați a depășit semnificativ limitele ghidului, cu timpi mediani de la ușă la balon mai lungi decât cei care s-au prezentat direct la centrele PPCI (mediana 149 de minute față de 79 de minute). Doar 10% dintre pacienții transferați au obținut un timp ușă la balon în 90 de minute de la prezentare. ACTION Registry-GWTG a analizat peste 20.000 de pacienți STEMI eligibili pentru fibrinoliză, care s-au prezentat la un centru care nu este capabil de PCI, cu timpi de conducere interspital de 30 până la 120 de minute.12 Dintre aceștia, majoritatea pacienților (70,5%) au fost transferați într-o unitate compatibilă cu PCI pentru PPCI. În mod

dezamăgitor; doar 51,3% au reușit să realizeze primul contact medical recomandat de ghidul ACC/AHA până la timpul de reperfuzie în 120 de minute. Figura 14-2 evidențiază proporția de pacienți care au realizat timpi de reperfuzie mecanică de succes, stratificati în funcție de timpii de conducere pentru transfer. De remarcat, doar 52,7% dintre pacienții cu un timp de conducere mai mare de 60 de minute au primit fibrinoliză (vezi Figura 14-2). Prin urmare, această întârziere persistentă în realizarea PPCI în timp util la acei pacienți transferați din alte instituții este încă inacceptabil de mare și nu îndeplinește valorile ghidului actual pentru STEMI.13

Timp de ușă în ușă

Din cauza întârzierilor care apar la locul de trimitere (adică, în așteptarea transportului și întârzierea departamentului de urgență), au fost inițiate eforturi sporite pentru a reduce întârzierea dintre sosirea într-un spital non-PCI și transferul la o unitate PCI. minute.15 Această măsurătoare a calității a fost evaluată la aproape 15.000 de pacienți cu STEMI care au participat la registrul NCDR ACTION-GWTG, care au fost consultați inițial într-un spital fără PCI și ulterior transferați. DIDO mediană a fost de 68 de minute (IQR 43 până la 120 de minute), cu un timp DIDO de <30 de minute atins la doar 11% dintre pacienți (vezi Figura 5-10). Predictorii de mai lungă

Timp de condus

< 30 de minute

Perioadele DIDO au inclus vârsta înaintată, sexul feminin, prezentarea în afara orelor de program și sosirea non-EMS la spitalul de referință.16

Mod de transfer

Timpul de transfer depinde și de constrângerile geografice. Chiar și într-un sistem de îngrijire de transfer STEMI bine dezvoltat, timpii prima ușă la dispozitiv (D2D) de 90 până la 120 de minute pot fi atinși numai pentru acele spitale situate într-un timp de transfer de 30 de minute (timp mediu D2D de 93 de minute pentru timpi de condus <30 minute, 117 minute pentru timpi de condus de 31 până la 125 de minute și transportul aerian are 31 până la 124 de minute pentru transportul aerian). au fost explorate pentru a ajuta la accelerarea transportului pacienților cu STEMI, dar fără succes constant. Într-un studiu pe 140 de pacienți transportați de la 16 spitale cu ajutorul elicopterului pe o rază de 150 de mile la 6 centre capabile de PCI din Cincinnati, Ohio pentru PPCI, 111 au fost supuși în cele din urmă PCI, cu 97% dintre cazuri depășind un timp D2D de 90 de minute (mediana 131 de minute).18 timpul de conducere asociat cu distanța (transferul cu elicopterul median timp D2D 125 de minute pentru timpi de condus de 31 până la 45 de minute și 138 de minute pentru timpi de conducere > 45 de minute).17

Centrul de intervenție coronariană percutanată primară Întârziere logistică

Chiar dacă se poate realiza transferul rapid al pacienților într-o unitate capabilă de PPCI, obstacolele în calea furnizării PPCI la timp există încă. Într-un studiu observațional pe aproximativ 83.000 de pacienți cu STEMI în Registrul NCDR CathPCI (2009 până în 2011), întârzierile la PPCI au apărut la 14,7% dintre pacienți din cauza consimțământului informat, preocupărilor legate de obținerea accesului vascular și dificultăților de traversare a arterei legate de infarct. Nu este surprinzător că mortalitatea în spital a fost substanțial mai mare la pacienții cu întârziere comparativ cu pacienții fără întârziere logistică a centrului PPCI, chiar și după ajustarea pentru riscul inițial (15,1% vs. 2,5%; P <0,01).19 Această observație întărește importanța setului de abilități dezvoltate într-un centru PPCI cu volum mare, experimentat, care constituie o predispoziție pentru un volum scăzut de precauție20 și o tendință de reconstrucție scăzută. PPCI centrează în zone deja bine deservite de astfel de facilități. Strategiile de dezvoltare a sistemelor pentru a minimiza astfel de întârzieri într-un sistem ideal STEMI sunt discutate în detaliu în Capitolul 5.

Indexul riscului STEMI

Timpul până la ICP primară versus fibrinoliză

14

Risc de fibrinoliză Timp ischemic

FIGURA 14-3 Cei patru factori cheie care trebuie luați în considerare atunci când se selectează o strategie de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) care necesită transfer la un spital capabil de intervenție coronariană percutanată (ICP).

ALEGEREA STRATEGII DE REPERFUZIE LA PACIENȚII TRANSFER

O abordare „unică pentru toate” nu abordează în mod adecvat nevoile pacienților cu STEMI care necesită transfer la o unitate de îngrijire medicală, fie că este într-o ambulanță sau la un spital comunitar. Deși abordarea particulară necesită sensibilitate și înțelegere a realităților și resurselor regionale, avertismentul vechi formulat pentru prima dată în ghidurile ACC/AHA STEMI din 2004 rămâne esențial pentru cele mai bune practici, adică „folosirea adecvată și în timp util a unei forme de terapie de reperfuzie este probabil mai importantă decât alegerea terapiei. Din acest motiv, aplicarea opțiunilor de reperfuzie bazate pe dovezi pentru a promova și susține reperfuzia de înaltă calitate, a limita leziunile miocardice, a preveni remodelarea nefavorabilă a ventriculului stâng și a reduce complicațiile mecanice ale infarctului miocardic (IM) sunt responsabilitățile cheie ale clinicianului de primă linie (vezi capitolul 13). Această responsabilitate față de pacientul STEMI este cel mai bine descărcată prin integrarea factorilor ilustrați în Figura 14-3.

Influența riscului de infarct miocardic cu supradenivelarea indicelui ST

Deoarece riscul inițial se intersectează puternic cu timpul de la debutul simptomelor până la reperfuzie în strategiile modulante de reperfuzie, o apreciere pentru spectrul larg de risc de STEMI este primordială. Morrow și colegii săi au demonstrat că majoritatea pacienților cu STEMI din registrul National Registry of Myocardial Infarct (NRMI)-3 au avut un risc scăzut (adică Thrombolysis In Myocardial Infarct [TIMI] risk score <5).21 Zece ani mai târziu, această constatare a fost susținută de datele din registrul din Belgia care au demonstrat că doar 5% din pacienții aveau un risc ridicat18. Deși nu s-a observat nicio diferență de supraviețuire între cei tratați cu PPCI față de fibrinoliză la majoritatea pacienților, adică cei cu risc scăzut (0,3% vs. 0,4%; P ajustat = 0,60) sau risc intermediar (2,9% vs. 3,1%; P ajustat = 0,30), supraviețuirea în spital a fost îmbunătățită la pacienții cu fibrinoză înalt cu PPCI în comparație cu PPCI cu risc ridicat. (23,7% față de 30,6%; P ajustat = 0,03).22 Aceste date sunt bine aliniate cu urmărirea pe 3 ani din studiul Danish Multicentre Randomized Study of Fibrinolytic Therapy vs. Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarct (DaNaMI)-2, care a stratificat STEMI.

pacienții în funcție de riscul inițial folosind scorul de risc TIMI (risc scăzut TIMI 0 până la 4; TIMI cu risc ridicat > 5).23 Doar pacienții cu risc ridicat au prezentat un beneficiu de supraviețuire în urma PPCI comparativ cu fibrinoliză (25,3% vs. 36,2%; P = 0,02) (Figura 14-4), în timp ce, din nou, cei mai mulți pacienți cu STEMI nu au prezentat un beneficiu de supraviețuire scăzut (risc 7%)4. PPCI (8,0% față de 5,6%).

Deși pacienții cu scorul TIMI cu risc ridicat au obținut beneficii clinice cu PPCI, alte cohorte cu risc ridicat merită clarificări suplimentare. La pacienții care s-au prezentat cu compromis hemodinamic, analizele secundare din studiul Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) au demonstrat beneficii cu angiografia coronariană precoce și revascularizarea emergentă (PCI sau bypass coronarian bypass greft [CABG]) în comparație cu stabilizarea medicală și evaluarea invazivă întârziată. Aproximativ 50% dintre pacienții randomizați la revascularizare emergentă au primit fibrinoliză înainte de procedură.24 În Registrul SHOCK Trial, o combinație de terapie fibrinolitică și contrapulsarea pompei cu balon intra-aortic pare să reducă mortalitatea în spital. transfer imediat pe un site compatibil PCI.

În ciuda influenței cheie a riscului inițial, niciunul dintre studiile anterioare nu a abordat intersecția dintre această variabilă cheie și timpul ischemic total. Se poate spune că pacientul care se prezintă precoce cu un teritoriu mare de miocard la risc are cea mai mare mortalitate în comparație cu pacientul care se prezintă mai târziu, care a depășit perioada de timp cu cel mai mare risc de deces. Acest efect de supraviețuire a fost bine demonstrat în era prefibrinolitică, în care 88% dintre pacienții care au prezentat simptome în decurs de 1 oră (comparativ cu 43% dintre pacienții care s-au prezentat după 1 oră de simptome) au murit fie înainte, fie în timpul internării în spital. un imperativ mai mare pentru o întârziere mai scurtă de la primul contact medical până la reperfuzie la pacienții cu prezentare timpurie (<2 până la 3 ore). Pe baza analizei registrului NRMI a lui Pinto și colegii, un pacient tânăr cu un STEMI anterior (adică, un teritoriu mare de miocard cu risc) care prezintă simptome precoce ar trebui să fie luat în considerare pentru fibrinoliză din cauza

echilibrului cu PPCI (Figura 14-5). de la primul contact medical pentru reperfuzarea unor astfel de

Selectarea terapiei de reperfuzie și a strategiilor de transfer pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

pacientii. Această recomandare a fost acum susținută de o analiză a studiului Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarct (STREAM), care a randomizat pacienții la o strategie PI versus PPCI la pacienții cu STEMI cu prezenta incipientă și a demonstrat rate similare ale compoziției de deces, insuficiență cardiacă șoc și reapariția IM între grupurile de tratament randomizate, indiferent de zona de risc definită de bază. electrocardiograma).283

Influența riscului de fibrinoliză

Un punct de decizie cardinal în alegerea terapiei de reperfuzie acută este evaluarea promptă a riscului de fibrinoliză. Contraindicațiile fibrinolizei, inclusiv un risc crescut de hemoragie intracraniană (ICH), sunt rezumate în Capitolul 15 (vezi Tabelul 15-5). Incidența globală a ICH cu agenți contemporani de fibrinoliză este de aproximativ 1%29 și trebuie încorporată în analiza risc-beneficiu a reperfuziei farmacologice folosind predictori identificați din

studiile fibrinolitice anterioare (vezi capitolul 15). De exemplu, în studiul Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-1, pacienții cu un accident vascular cerebral anterior sau un atac ischemic tranzitoriu prezentau un risc crescut de ICH (5% până la 7%).30. (riscul general de ICH a fost de 1,43%) au fost încorporate într-un model de risc care a evidențiat un interval de la 0,69% (scor de risc 0 la 1) la 4,11% (scor de risc > 5) (Tabelul 14-1).31

1527 pacienți la o urmărire de 3 ani

FIGURA 14-5 Influența localizării infarctului, a vârstei și a timpului ischemic asupra întârzierii legate de intervenția coronariană percutanată (PCI) în care PCI și mortalitatea fibrinolitică sunt egale. Observați fereastra îngustă de întârziere legată de PCI pentru un pacient tânăr cu un infarct miocardic anterior (Ant) cu supradenivelare ST. DB-DN, timp de la ușă la balon, de la ușă la ac. (Din Pinto DS, et al: Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarct: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation 114:2019-2025, 2006; Figura 4.)

Tabelul 15-5 face distincție între contraindicațiile absolute și relative; în prima, PPCI este singura opțiune legitimă, în timp ce în a doua situație, utilizarea terapiei fibrinolitice trebuie să fie cântărită în raport cu riscul de IM și costul unei întârzieri majore a PPCI. De asemenea, trebuie luat în considerare riscul de sângerare non-ICH, dar incidența sa globală este comparabilă sau mai mică decât cea constatată cu PPCI.29-32.

Cu toate acestea, chiar și atunci când pacienții sunt considerați eligibili pentru fibrinoliză, tinde să domine o preocupare pentru timpii de la ușă la balon și PPCI, ceea ce ar putea duce la consecințe neprevăzute.33 Într-un studiu amplu de registru NCDR de 22.481 de pacienți STEMI care au fost eligibili pentru fibrinoliză, care s-au prezentat la un spital care nu avea nevoie de ICP, 5%, au primit doar fibrinoză. Mai mult decât atât, timpii de la ușă la ac păreau a fi mai lungi în instituțiile PPCI cu volum mare, ceea ce sugerează „atrezie de competență” pentru o abordare simplă de fibrinoliză în bolus.34'35 Acest set de abilități fundamentale, în special în rândul medicilor tineri (dintre care mulți nu au administrat niciodată terapie fibrinolitică pentru STEMI), este imperativ și dorește să-și mențină competența, să-și mențină competența în tratamentul STEMI. Pacienții cu STEMI.

Influența timpului ischemic

Din experimentele canine originale ale lui Jennings și Reimer36, necroza ischemică începe în subendocard.

TABELUL 14-1 Scorul de risc pentru prezicerea hemoragiei intracraniene cu fibrinoliză

ICH, hemoragie intracraniană; INR, raport internațional normalizat; PT, timp de protrombină; SBP, tensiune arterială sistolica.

*Fiecare factor de risc valorează 1 punct dacă este prezent, 0 puncte dacă este absent.

10-1

a> cn ca în 20 de minute de la ocluzia coronariană și continuă într-un front de undă transmural de moarte celulară, culminând în 3 până la 6 ore. Reperfuzia în prima oră salvează aproape două treimi din miocardul expus riscului, dar ulterior recuperarea scade brusc. Mai mult decât atât, Grupul de Colaborare al Fibrinolitic Therapy Trialists (FTT) a demonstrat un beneficiu maxim de supraviețuire (mortalitate la 35 de zile) la pacienții care au primit terapie fibrinolitică în decurs de 60 de minute de la debutul simptomelor (vezi Figura 13-3). tandem cu obstrucția microvasculară crescută atunci când timpul de debut al simptomelor până la balon a depășit 90 de minute (Figura 14-6).38 Prin urmare, succesul oricărei forme de terapie de reperfuzie depinde fără echivoc de timp.

Prezentatorii timpurii

Impactul timpului ischemic asupra alegerii strategiei de reperfuzie a fost în mare măsură trecut cu vederea în managementul contemporan. Prin explorarea relațiilor temporale dintre fibrinoliză și PPCI, panta eficacității în timp este mai mică pentru PPCI în comparație cu fibrinoliză; această relație este legată parțial de liza farmacologică mai reușită a trombilor mai tineri față de eficacitatea PPCI mai consistentă și mai puțin sensibilă la timp a deschiderii vaselor ocluzate. Într-o meta-analiză a mai mult de 50.000 de pacienți care au primit fibrinoliză pentru STEMI, beneficiul a fost cel mai mare la acei pacienți care au primit terapie în decurs de 2 ore; ulterior, s-a observat o scădere liniară a mortalității.39 Într-o analiză combinată a studiilor Comparația dintre angioplastia primară și fibrinoliza prespitalicească în infarctul miocardic acut (CAPTIM) și terapia infarctului miocardic cu supradenivelare precoce a ST (WEST), care au vizat pacienții care prezentau simptome timpurii într-un interval de ore2, care au prezentat interacțiuni temporale. care au primit fibrinoliză precoce (și cointervenție coronariană frecventă în timp util) au demonstrat o supraviețuire îmbunătățită la 1 an comparativ cu PPCI (2,8% vs. 6,9%; HR 0,43; 95% CI, 0,20 până la 0,91; P = 0,021). Acest lucru a întărit importanța atenuării timpului ischemic total la pacienții care se prezintă precoce cu STEMI. Această constatare poate fi legată de o frecvență mai mică a șocului cardiogen și a insuficienței cardiace și o tendință mai mare de a „avorta” IM (vezi Figura 13-3).

<*n*

O

„<b

În Evaluarea siguranței și eficacității unui nou studiu fibrinolitic trombolitic (ASSENT)-3, unul din patru pacienți tratați în prima oră de la debutul simptomelor a prezentat o rezoluție completă a supradenivelării ST inițiale cu necroză miocardică minimă sau fără necroză miocardică.40 Acest model a fost evident și într-o analiză prespecificată din studiul STREAM (pacienții care au fost avortați aleatoriu cu simptome mai devreme la <3 ore după ce au fost avortați mai devreme). fibrinoliza comparativ cu PPCI (11,1% vs. 6,9%; P <.01). IM avortat a fost asociat cu rezultate clinice îmbunătățite la 30 de zile (deces, șoc cardiogen, insuficiență cardiacă congestivă și/sau IM recurent: 7,0% vs. 12,5%; P = 0,042); pacienții cărora li s-a avortat fibrinoliză precoce au avut un obiectiv compozit mai scăzut (5,1% vs. 12,0%; P = 0,038).41 A existat o bună aliniere temporală între timpul ischemic, salvarea miocardică experimentală (vezi Figura 14-6) și viețile salvate de la terapia fibrinolitică precoce și o terapie cu predispoziție la avort cu reperfuzie promptă31 (figura 31).

Prezentatori târzii

Acei pacienți cu STEMI care se prezintă la mai mult de 3 până la 4 ore după debutul simptomelor se încadrează într-o perioadă de timp cu o pantă mai mică a curbei de supraviețuire față de curba de timp până la reperfuzie pentru terapia fibrinolitică; prin urmare, impactul timpului ischemic total poate fi mai puțin relevant. Acești pacienți ar trebui luați în considerare în special pentru PPCI datorită eficacității îmbunătățite a reperfuziei. La mulți pacienți cu STEMI, momentul apariției simptomelor este dificil de stabilit și depinde în mare măsură de amintirea pacientului; această provocare este valabilă mai ales la pacienții în vârstă, femei, pacienți cu diabet și pacienți cu insuficiență cardiacă.42 Evaluarea undei Q inițiale în distribuția supradenivelării ST poate oferi o perspectivă suplimentară asupra stării evoluției IM și s-a dovedit a fi asociată cu perfuzie miocardică redusă și rezultate clinice adverse, depășind momentul debutului simptomelor ca un prognostic43. STEMI.44 Prin urmare, atunci când o undă Q este deja formată, este de așteptat un potențial mai mic de salvare a miocardului (în ciuda timpului ischemic total) și poate fi justificată luarea în considerare a PPCI cu transferul la o unitate capabilă de PCI. În acest sens, este interesant să comparăm ECG din prezentarea de caz cu cei la doi pacienți care s-au prezentat precoce cu IM anterior (~2 ore); în ciuda timpilor și amplorii similare a supradenivelării ST, a existat o undă Q bine formată pe ECG de bază de la pacientul din dreapta (Figura 14-7). Perspectiva suplimentară oferită de ECG asupra stării de evoluție a STEMI poate fi utilă în modularea căii de reperfuzie.

Influența timpului de transfer la intervenția coronariană percutanată primară versus fibrinoliză

Mai multe studii randomizate au sugerat beneficiul unei strategii de transfer pentru PPCI la pacienții care se prezintă la un spital care nu este capabil de PCI. Angioplastia primară la

pacienții transferați de la spitalele comunitare generale la unități PTCA specializate cu sau fără Tromboliza de urgență (PRAGUE)-2 a randomizat 850 de pacienți cu STEMI în Republica Cehă fie la fibrinoliză în spital (cu PCI conform indicației clinice de rutină) sau transfer imediat pentru PPCI (vezi Figura 5-e7). Timpul de la randomizare până la balon în grupul PCI a fost remarcabil de scurt (97 ± 27 de minute), sugerând un transport eficient cu întârzieri minime ale sistemului. În acest context, a fost observată o tendință către reducerea mortalității la 30 de zile cu o abordare PPCI de transfer comparativ cu fibrinoliză (6,8% vs. 10,0%; P = 0,12). Totuși, la pacienții care s-au prezentat devreme (<3 ore), nu s-a observat nicio diferență în mortalitate, luând în considerare utilizarea unui agent specific nonfibrinoi (streptokinaza) (7,3% vs. 7,4%).45

În mod similar, anchetatorii danezi DANAMI-2 au randomizat 1771 de pacienți la fibrinoliză precoce față de PPCI, iar în 1129

FIGURA 14-7 Electrocardiograme cu douăsprezece derivații de la doi pacienți cu infarct miocardic anterior cu denivelarea ST (STEMI) care se prezintă în același timp de la debutul simptomelor (2 ore). Rețineți că pacientul din panoul din stânga nu are undă Q de bază, în timp ce pacientul din dreapta are deja o undă Q bine formată.

pacienții randomizați într-un spital care nu are capacitatea de PCI, beneficiul clinic (deces, dovezi clinice de reinfarct sau accident vascular cerebral invalidant) a fost observat cu o abordare PPCI de transfer (8,5% vs. 14,2%; P = 0,002) (vezi Figura 5-e8). Din nou, întârzierile de sistem au fost minime la acești pacienți, deoarece randomizarea la tratament a fost o medie de 90 de minute (IQR, 74 până la 108 minute). În plus, beneficiile au fost

determinate în principal de o reducere a reinfarctului (1,6% față de 6,3%; P <0,001), în care angiografia coronariană de rutină pentru pacienții cu fibrinoliză nu a fost obligatorie (și repetarea fibrinolizei a fost recomandată pentru reperfuzia eșuată). Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește decesul (6,6% față de 7,8%; P = 0,35) sau accident vascular cerebral (1,1% față de 2,0%; P = 0,15).46 Așa cum s-a descris anterior, și spre deosebire de datele ulterioare din registrul „real" care examinează timpii de transfer, întârzierile sistemului au fost scurte în ambele studii, care au contribuit la succesul PPCI. spital non-compatibil PCI. Mai precis, trebuie remarcat că a existat o diferență de timp remarcabil de scurtă în inițierea terapiei de reperfuzie (28 de minute) între strategia fibrinolitică și PPCI în DANAMI 2.

Cel mai recent, studiul STREAM (n = 1892) a testat o strategie de fibrinoliză timpurie cuplată cu co-intervenție în timp util (abordarea PI) în comparație cu PPCI la pacienții care s-au prezentat în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor și care nu au reușit să obțină PCI în timp util în 60 de minute (cel mai frecvent din cauza necesității transferului la o unitate compatibilă cu PCI). Nu a fost observată nicio diferență în criteriul final primar pe 30 de zile de deces, șoc, insuficiență cardiacă congestivă sau reinfarct între cele două grupuri (12,4% pentru PI vs. 14,3% pentru PPCI; risc relativ [RR], 0,86; 95% CI, 0,68 la 1,09)29. doza de fibrinolitică la jumătate la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste, după ce 20% dintre pacienți au fost înrolați din motive de siguranță, a oferit sprijin pentru utilizarea abordării PI ca alternativă legitimă pentru cohorta mare de pacienți cu STEMI care nu pot fi supuși PCI în timp util. Este de remarcat mai ales faptul că pacienții cu STEMI au fost reperfuzați mult mai devreme decât în multe alte studii randomizate STEMI în perioada în care oportunitățile de salvare au fost cele mai oportune (Figura 14-8).

Întârziere legată de intervenția coronariană percutanată

Stabilirea momentului în care apar rate similare de mortalitate atunci când se echilibrează timpii de așteptare ischemic la pacienții transferați pentru PPCI în comparație cu opțiunea de administrare a fibrinolizei a fost subiectul unei dezbateri în curs. Nallamothu și colegii săi au întreprins o analiză de meta-regresie ponderată a 23 de studii randomizate de PPCI versus fibrinoliză la 7739 de pacienți cu STEMI și au găsit o supraviețuire similară de 4 până la 6 săptămâni cu o întârziere de 62 de minute legată de PCI. 192.000 de pacienți cu STEMI din 645 de spitale NCDR. Timpul observat în care șansele de deces în spital au fost egale (echilibrul adevărat) între fiecare strategie de reperfuzie a fost la o întârziere legată de PCI de aproximativ 114 minute (aproape jumătate din pacienții din analiză au avut întârzieri de transfer de peste 120 de minute). Cu toate acestea, aceste rezultate se bazează pe o analiză observațională în care factorii de confuzie au contribuit probabil la întârzierile extinse legate de PCI. O analiză STREAM suplimentară prespecificată, care a fost stratificată prin întârzieri în PPCI, a indicat că abordarea timpurie a fibrinolizei a fost similară cu PPCI la 50 până la 60 de minute, dar că superioritatea față de PPCI a apărut dacă întârzierea legată de PCI se prelungea dincolo de 90 de minute (Figura 14-9).49

Rezumatul considerațiilor pentru selectarea terapiei de reperfuzie

Luând în considerare aceste patru componente cheie care modulează alegerea reperfuziei notate în Figura 14-3, o prezentare generală a opțiunilor de reperfuzie pentru clinicianul care tratează pacienții cu STEMI este oferită în Figura 14-10. În opinia noastră, fibrinoliza este preferată la pacienții care se prezintă precoce, în special atunci când este însoțită de un teritoriu miocardic mare cu risc, din cauza potențialului de salvare majoră sau chiar de avort al IM. Această decizie este luată cel mai bine în punctul primului contact medical și, în mod ideal, în ambulanță sau departamentul de urgență al unui spital care nu este capabil de PCI. O metrică suplimentară care pare să reflecte starea de evoluție a infarctului

80 -

60 -

E

40 -

20 -

190 de minute

.<2 J.

o i> □— 0) V) -S

minute - debutul simptomelor median la FMC O Strategia farmacoinvazivă

minute - debutul simptomelor median la FMC

O PPCI

minute - debutul median al simptomelor până la randomizare

minute - debutul median al simptomelor până la randomizare

100 de minute - debutul median al simptomelor la perfuzia TNK

160 de minute

178 minute - debutul median al simptomelor până la introducerea tecii

Selectarea terapiei de reperfuzie și a strategiilor de transfer pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST

12
ore

FIGURA 14-8 Schemă care reflectă relația critică dintre reducerea mortalității (și presupusa salvare miocardică) și timpul scurs de la debutul simptomelor. Sunt descrise momentele cheie de la debutul simptomelor până la primul contact medical (FMC) până la începerea diferitelor terapii de reperfuzie utilizate în studiul STREAM. Rețineți că reperfuzia a început pe porțiunea timpurie și abruptă a acestei curbe. PPCI, Intervenție coronariană percutanată primară; TNK, tenecteplază. (Adaptat de la Gersh BJ, et al: Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarct: is the slope of the curve the shape of the future? JAMA 293:979-986, 2005; and Armstrong PW, et al: Fibrinolysis or primary PCI infarct myocardial elevation. 368:1379-1387, 2013.)

Tratament

este absența unei unde Q de bază în regiunea supradenivelării ST pe ECG prezent. Acest indicator s-a dovedit a fi predictiv progresiv al rezultatului în timp de la debutul simptomelor și poate fi util în special atunci când timpul de la debutul simptomelor este dificil de stabilit.43

Timpul pentru a realiza în mod fiabil PPCI într-o unitate expertă 24/7 este extrem de dificil de prezis. În general, totuși, dacă se anticipează că este probabilă o întârziere de peste 90 de minute (sau 60 de minute la prezentatorii timpurii) pentru a obține PPCI, atunci

legată de PCI
(minute)

trebuie administrată fibrinoliza. PCI primară este favorizată pentru STEMI cu risc ridicat și/sau pacienții instabili la care restaurarea fiabilă a permeabilității arterelor legate de infarct este imperativă pentru a asigura stabilitatea clinică. Pacienții care prezintă timpi ischemici prelungi (> 3 ore) și/sau o undă Q inițială sunt, de asemenea, mai bine serviți cu PPCI din cauza eficacității mai mici a fibrinolizei și a probabilității atenuate de salvare a miocardului. ICP primară ar trebui să fie, de asemenea, favorizată atunci când diagnosticul de STEMI este pus la îndoială (adică, un IM mascat) sau există contraindicații pentru fibrinoliză.

ELEMENTE CHEIE ALE O ABORDARE FARMACOINVAZIVĂ DE SUCCES

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

3.0

Rezultatul cu farmacoinvaziv (PI) vs. pPCI RR, 95% Cl

0,0 1,0 2,0

PI mai bine pPCI mai bine

Rezultat: deces la 30 de zile/CHF/șoc/IM

FIGURA 14-9 Asocierea relativă între întârzierea (minute) legată de intervenția coronariană percutanată primară continuă (PPCI) și tratamentul de studiu cu deces de 30 de zile, insuficiență cardiacă congestivă (ICC), șoc și/sau infarct miocardic (IM) din studiul STREAM. Sunt prezentate riscurile relative (RR) și intervalele de încredere (IC) de 95% (farmacoinvaziv [PI] vs. PPCI). Echilibrul între tratamente apare la aproximativ 50 până la 60 de minute și un avantaj pentru terapia PI apare cu 80 până la 90 de minute de întârziere legată de PPCI. (De la Gershlick AH, Westerhout CM, Armstrong PW și colab.: Impactul unei strategii farmacoinvazive atunci când întârzierile la PCI primar sunt prelungite. Heart 101:692-698, 2015.)

Fibrinoliza prespitalicească

Succesul terapiei fibrinolitice depinde în mare măsură de vârsta trombului coronarian cu un cheag proaspăt la prezentatorii precoce care au cele mai mari rate de reperfuzie (vezi capitolul 13). Din cauza întârzierilor persistente asociate terapiei în spital, fibrinoliza prespitalicească a fost susținută pentru a îmbunătăți în continuare rezultatele clinice. Avantajul potențial al fibrinolizei prespitalicești a fost demonstrat pentru prima dată la începutul anilor 1990 într-un studiu observațional în care pacienții care au primit trombolitice prespitalicești la mai puțin de 1,5 ore după simptome (comparativ cu 1,5 până la 4 ore după simptome) au demonstrat o dimensiune redusă a infarctului miocardic și și-au păstrat funcția ventriculară stângă50. fibrinoliza în comparație cu fibrinoliza în spital a scurtat timpii de administrare a fibrinolizei (104 minute vs. 162 minute), cu o mortalitate în spital de toate cauzele reduse proporțional (OR, 0,83; 95% CI, 0,70 până la 0,98), care s-a tradus într-o reducere absolută a vieții pentru fiecare 562% de pacienți tratați. Fibrinoliza prespitalicească a fost acum integrată în căile și rețelele de îngrijire STEMI în mai multe locații.

Intervenție de salvare

Rezolvarea durerii toracice ischemice, restabilirea stabilității hemodinamice, apariția unui idioventricular accelerat

Prezentare timpurie

< 2-3 ore de simptome

Teritoriu mare de miocard periclitat la risc (în special la prezentatorii timpurii)

Absența unei regiuni de infarct unde Q

Întârziere legată de PCI > 90 de minute sau > 60 de minute cu prezentatorul timpuriu

Strategia invazivă nu este o opțiune

Prezentare târzie

>3 ore de simptome

Unda Q stabilită în regiunea infarctului

Întârziere legată de PCI <90 minute

Contraindicații absolute pentru fibrinolitic Risc crescut de ICH în special

Diagnostic în îndoială

FIGURA 14-10 Considerații pentru selectarea opțiunilor de reperfuzie în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI). ICH, hemoragie intracraniană; PCI, intervenție coronariană percutanată. (Adaptat de la Antman EM, et al: ACC/AHA

guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Comitete to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct,-E24 Am Cardiol,1-E24]. 2004.)

ritmul și, cel mai important, rezoluția supradenivelării inițiale a segmentului ST cu cel puțin 50% din înălțimea sa inițială la 60 până la 90 de minute după fibrinoliză sunt semne utile de reperfuzie reușită (vezi capitolul 23). Cu toate acestea, eșecul reperfuziei cu fibrinoliză apare la cel puțin o treime dintre pacienții cu STEMI și determină atât obligația, cât și necesitatea de a continua cu intervenția coronariană în timp util. Studiul Rescue Angioplasty Versus Conservative Therapy sau Repeat Thrombolysis (REACT) a demonstrat superioritatea cu această abordare în comparație cu terapia conservatoare sau cu repetarea fibrinolizei.52 Beneficiile intervenției de salvare au fost, de asemenea, confirmate în două meta-analize mari.

Co-intervenție mecanică de rutină

Utilizarea unei strategii adjuvante combinate de angiografie coronariană în mod obișnuit cu fibrinoliză a devenit ulterior o strategie de reperfuzie atractivă, totuși momentul optim al cateterismului cardiac după fibrinoliză la pacienții la care reperfuzia are succes a fost controversat. Pe baza unei serii de studii anterioare, inclusiv ASSENT 4PCI și Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE), o strategie de utilizare a terapiei farmacologice (fie terapie fibrinolitică în doză completă, fie jumătate de doză cu glicoproteină IIb/IIIa concomitentă) urmată de intervenția PCI imediată a fost facilitată (a fost facilitată imediat de o intervenție PCI) risc excesiv de sângerare și eșecul îmbunătățirii rezultatelor în timpul PCI.55,56 Atenția cu privire la utilizarea sistematică rapidă a PCI după fibrinoliză este sugerată și de datele derivate din registrul francez al infarctului miocardic acut cu supradenivelare sau fără supradenivelare ST (FAST MI).57

Alte studii au explorat o fereastră mai largă de cointervenție pentru a atenua acest risc. Datele randomizate din studiul GRupo de Anâlisis de la Cardiopatia Isquemica Aguda (GRACIA) (500 de pacienți randomizați în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor) au constatat că cei care au fost supuși cateterismului precoce la 6 până la 24 de ore după fibrinoliză cu succes au avut o rată mai mică de deces, reinfarct sau revascularizare la 12 luni, comparativ cu o abordare dirijată cu 12 luni, comparativ cu o chemie conservatoare. 21%; RR, 0,44; 95% CI, 0,28 până la 0,70 P = 0,0008).58 Studiul combinat cu abciximab REteplase în infarctul miocardic acut (CARESS-in-AMI), care a examinat o terapie cu o jumătate de doză imediată în fibrinol I; 2,3 ore (spre deosebire de terapia standard cu cateterizare numai când a fost indicată PCI de salvare) a dus la o reducere a decesului, reinfarctului sau anginei refractare la 30 de zile (4,4% vs. 10,7%; hazard ratio [HR], 0,40; 95% CI, 0,21 la = 0,95-0,70; studiile clinice randomizate (inclusiv cele două menționate mai sus) efectuate între 2003 și 2010 au inclus 2961 de pacienți randomizați la ICP precoce după fibrinoliză (în decurs de 24 de ore) față de terapia fibrinolitică standard (cu rate

variabile de PCI de salvare și terapie invazivă). În această meta-analiză, o strategie de angiografie coronariană precoce a condus la o reducere a decesului și/sau reinfarctului combinat de 30 de zile (OR, 0,65; 95% CI, 0,49 până la 0,88; P = 0,004) și a ischemiei recurente (OR, 0,25; 95% CI, < 0,0413, < 0,0413, < 0,0413); în sângerări majore (OR, 0,93; IC 95%, 0,67 până la 1,34; P = 0,70) sau accident vascular cerebral (OR, 0,63; IC 95%, 0,31 până la 1,26; P = 0,21). Mai mult decât atât, menținerea beneficiilor la 6 până la 12 luni (deces și/sau reinfarct 0,71; 95% CI, 0,52 până la 0,97; P = 0,03) a fost, de asemenea, evidentă.60 Aceste date sunt în concordanță cu experiența din registrul observațional din Minnesota al lui Larson și colegilor care au observat siguranța și eficacitatea strategiei de doză de ono-fibrilizare a pacienților cu afecțiune fibritică. STEMI, cu întârzieri așteptate din cauza transferurilor pe distanțe lungi.61

Transfer după fibrinoliză

Trial of Routine ANgioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarct (TRANSFER AMI) a studiat 1059 de pacienți care s-au prezentat la un spital necapabil de PCI, care au primit doză completă de terapie fibrinolitică (TNK) și care au fost randomizați pentru a primi fie un PCI de rutină, fie de urgență, fie transferați într-un spital PCI timpuriu, fie transferabil la un spital de rutină. PCI în 6 ore de la fibrinoliză (mediană 2,8 ore) sau tratament standard. Tratamentul standard a constat în transferul numai pentru PCI de salvare și, în caz contrar, rămânerea la spitalul care nu este capabil de PCI timp de 24 de ore, cu cateterismul cardiac neurgent încurajat (mediana 32,5 ore). Pacienții randomizați la PCI precoce de rutină au constatat o îmbunătățire a compusului de deces, reinfarct, ischemie recurentă, insuficiență cardiacă congestivă nouă sau agravată sau șoc cardiogen la 30 de zile (11,0% vs. 17,2%; HR, 0,64; 95% CI, 0,47 până la 0,807, rata de deces a fost totuși 4 = 62). numeric mai mare în grupul de transfer precoce și opus direcției obiectivelor mai puțin severe ale reinfarctului și ischemiei recurente în acest studiu. La 266 de pacienți cu STEMI cu vârsta de 75 de ani sau mai tineri care s-au prezentat în decurs de 6 ore, studiul norvegian privind tratamentul DIstrict al STEMI (NORDISTEMI) a testat strategia de transfer imediat de rutină pentru PCI în comparație cu PCI determinată de ischemie după fibrinoliză la pacienții cu timpi lungi de transfer la o unitate compatibilă cu PCI. Deși nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește criteriul final primar de deces, reinfarct, accident vascular cerebral sau noua ischemie la 12 luni, incidența decesului, infarctului recurent sau accidentului vascular cerebral a fost redusă cu transferul imediat pentru PCI (6% vs. 16%; HR, 0,36; 95% CI, 0,16 până la P = 0,81). mai puține reinfarcte și oarecum surprinzător prin accident vascular cerebral.

Până când vor fi disponibile dovezi suplimentare, susținem recomandarea actuală a ghidului pentru transferul de rutină pentru pacienții care primesc fibrinoliză într-o unitate compatibilă cu PCI, ca parte a unei strategii PI, cu scopul de a efectua angiografie în 24 de ore și de a evita cointervenția mecanică în 2 până la 3 ore după fibrinoliză (cu excepția cazului în care este impus de necesitatea intervenției de salvare, vezi și secțiunea 1). Ghidurile recomandă).

Cu toate acestea, constrângerile logistice și barierele financiare pot împiedica o astfel de strategie pentru toți pacienții cu STEMI tratați cu fibrinoliză. Atunci când circumstanțele impun o abordare mai selectivă, se justifică concentrarea asupra cohortelor cu risc ridicat. Prin urmare, pacienții cu o zonă mare de miocard periclitat sau alte caracteristici cu risc ridicat, precum și cei care dezvoltă șoc cardiogen sau insuficiență cardiacă acută severă, ar trebui transferați la un spital capabil de PCI imediat după fibrinoliză pentru angiografie coronariană și revascularizare emergentă (PCI sau CABG). cu toate acestea, la un pacient stabil 24 până la 48 de ore fără ischemie recurentă după fibrinoliză, care nu este transferat la o unitate compatibilă cu PCI, beneficiile

transferul de rutină la o instalație capabilă de PCI pentru co-intervenție mecanică sunt mai puțin clare, mai ales când teritoriul inițial expus riscului este mic. Ghidurile ESC (clasa I) și ACC/AHA (clasa IIa) oferă recomandări oarecum diferite pentru transferul de rutină pentru PCI după fibrinoliză la pacienții stabili. Din cauza incertitudinii în jurul acestei probleme, susținem că, în astfel de circumstanțe, o abordare a cateterismului cardiac bazat pe ischemie este o alternativă rezonabilă. Un sprijin suplimentar pentru o abordare bazată pe ischemie la acești pacienți există în Occluded Artery Trial (OAT) de 2166 de pacienți stabili clinic, care nu au avut dovezi de ischemie, în ciuda unei artere obturate asociate infarctului la 3 până la 28 de zile după infarct miocardic, printre care terapia medicală optimă versus PCI a dus la o rată similară de 4, deces și deces. eșec.64-65

TERAPIILE ADUNCTIVE LA REPERFUZIE LA PACIENȚII TRANSFER

La pacienții cărora li se administrează fibrinoliză, terapia antitrombotică adjuvantă trebuie administrată concomitent. Pentru antiplachetare (vezi capitolul 19), atât o doză de încărcare de aspirină (162 până la 325 mg)66, cât și clopidogrel (300 mg pentru pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai tineri; 75 mg pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani)67'68 trebuie administrate înainte sau cu fibrinoliticul68. fibrinoliza. Utilizarea intravenoasă a antagoniștilor receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa trebuie evitată din cauza riscului dăunător de sângerare majoră în timpul fibrinolizei.56,69 Pentru anticoagulare (vezi capitolul 18), enoxaparina administrată în bolus intravenos (30 mg pentru pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai tineri; fără bolus pentru pacienții cu o doză mai mică de 75 ani), urmată de subcutare de 75 ani. (1 mg/kg de două ori pe zi pentru cei cu vârsta de 75 de ani sau mai tineri; 0,75 mg/kg pentru cei peste 75 de ani) este favorizată față de heparina nefracționată (bolus intravenos bazat pe greutate, urmat de o perfuzie pentru a menține un timp parțial de tromboplastină de 50 până la 70 de secunde).70

La pacienții transferați pentru PPCI (vezi și capitolul 17), o doză de încărcare atât de aspirină (162 până la 325 mg)66, cât și un inhibitor P2Y12 trebuie administrată cât mai devreme posibil înainte de reperfuzia mecanică. Opțiunile pentru doza de încărcare includ

clopidogrel (600 mg), 71 ticagrelor (180 mg)72 sau prasugrel (60 mg).73 Strategiile anticoagulante pentru sprijinirea PPCI sunt discutate în capitolul 17 și capitolul 18.

REȚELE DE INFARCT MIOCARDIC ST-ELEVATION

Chiar și cu una dintre cele mai mari rate de apariție a PCI din lume, mai puțin de 20% din spitalele din Statele Unite au facilități pentru PPCI expert 24/7. Prin urmare, regionalizarea îngrijirii pentru STEMI, cu opțiuni de moduri duale de reperfuzie (reperfuzie PPCI atunci când este fezabil și, alternativ, reperfuzie PI), împreună cu dezvoltarea de strategii eficiente de transfer, rămâne un aspect cheie. Organizarea unor astfel de rețele permite reperfuzia optimă pentru a limita timpul ischemic total, asigurând că toți pacienții eligibili primesc terapia eficient pentru STEMI (Figura 14-12).74 Motivul, organizarea și implementarea unor astfel de sisteme regionale sunt discutate în Capitolul 5. Implementarea cu succes a rețelelor STEMI a dus la rezultate clinice îmbunătățite. Protocoalele pentru mai multe dintre aceste programe sunt prezentate în Tabelul 14-e1. În Canada, rețeaua Northern Alberta Vital Heart Response (construită pe baza studiului WEST75) este un exemplu de sistem mixt, de reperfuzie STEMI dublă, care deservește un oraș metropolitan mare (Edmonton; aproximativ 1 milion de oameni) și zona rurală Northern Alberta (aproximativ 400.000 km2). Rezultatele în spital demonstrează o mortalitate scăzută în spital, o abordare PI părând a fi sigură și eficientă la pacienții la care se anticipează întârzierea reperfuziei mecanice (adică, pacienții din mediul rural).76

În ciuda succeselor sistemelor regionale bine concepute, acestea sunt supuse diversității geografice, modelelor meteorologice modificate, variațiilor modurilor și orelor de transport, disponibilității resurselor și infrastructurii și caracteristicilor și/sau caracteristicilor sistemului de sănătate (universal, cu două niveluri, privat etc.). Aceste probleme nu sunt rare (7% până la 25%), în ciuda faptului că au o rețea STEMI stabilită și pot duce la supraviețuire modificată dacă PPCI este considerat singurul mod implicit de reperfuzie.8,10,33,77-79.

CE RECOMANDĂ GHIDUL?

Orientările actualizate din 2013 ACCF/AHA STEMI subliniază progresele în terapia de reperfuzie, organizarea sistemelor regionale de îngrijire, algoritmii de transfer, terapiile antitrombotice și medicale și strategiile ulterioare de prevenire secundară pentru a optimiza rezultatul pacientului (vezi Figura 13-5). La pacienții care prezintă simptome în mai puțin de 12 ore, PPCI este favorizată dacă poate fi efectuată în timp util cu operatori cu experiență (clasa I, nivel de evidență [LOE] A). EMS ar trebui să transfere pacienții într-un spital compatibil cu PCI (adică, ocolirea site-urilor non-PCI) pentru PPCI dacă se poate obține un prim contact medical cu dispozitivul de timp de 90 de minute (clasa I, LOE B). Dacă un pacient se prezintă într-o unitate care nu este capabilă de PCI, trebuie luat în considerare transferul imediat la un site PCI pentru PPCI, cu un prim contact medical cu dispozitivul de timp de 120 de minute (clasa 1, LOE B). Dacă acest obiectiv nu poate fi atins, în absența contraindicațiilor, trebuie administrată în timp util fibrinoliză (clasa I, LOE A) în decurs de 30 de minute (clasa I, LOE B).80

În mod similar, ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2012 privind gestionarea STEMI subliniază importanța reperfuziei în timp util, dar aceste linii directoare

TABELUL 14-e1 Exemple de rețele de succes de infarct miocardic cu supradenivelare ST și protocoalele acestora

Rețeaua Vital Heart Response STEMI

PPCI este preferată pentru pacienții care se prezintă la spitalele PCI

PPCI este de preferat dacă poate fi efectuată în 90 de minute de la primul contact medical

Pacienții care se prezintă la un spital comunitar primesc fibrinoliză (TNK) urmată de:

Transfer de urgență la un centru terțiar pentru ICP dacă nu se realizează reperfuzia completă

Transfer pentru cateterism de rutină (în 6-24 ore) dacă reperfuzia este completă

Reperfuzia MI acut în protocolul de rețea al departamentelor de urgență din Carolina (RACE).

Fiecare sistem stabilește o strategie de reperfuzie standard unică pentru fiecare spital, pe baza liniilor directoare și revizuită periodic în funcție de performanța timpului

Pacienții care apelează la ambulanță sunt diagnosticați la fața locului de către paramedici și se efectuează un singur apel pentru a activa laboratorul de cateterism dacă sunt transportați la centrul PCI

Transferat direct la cel mai apropiat centru PCI dacă timpul de transport este <40 min sau primul contact medical cu balonul <90 min

În caz contrar, mergeți la cel mai apropiat spital non-PCI

Pacienții care se prezintă direct la un centru PCI sunt supuși PPCI

Pacienții care se prezintă la un centru care nu sunt capabili de PCI sunt transferați pentru PPCI dacă timpul de contact medical cu balonul este înainte de 90 până la 110 min; liza dată dacă este mai lungă

Pacienții cu contraindicații la terapia trombolitică sunt transportați direct pentru PPCI, indiferent de întârzieri

Protocolul de rețea STEMI al Clinicii Mayo

Pacienții care se prezintă la centrul PCI sunt supuși PPCI în decurs de 90 de minute de la prezentare, indiferent de momentul apariției simptomelor

Pacienții care se prezintă la un spital comunitar sub 2 ore de la debutul simptomelor primesc terapie trombolitică plus transfer imediat la centrul PCI

ICP de salvare imediată se efectuează dacă există dovezi de ischemie persistentă

Dacă terapia litică are succes, pacienții sunt supuși unui cateterism electiv de rutină la 3-24 de ore

Pacienții care se prezintă la un spital comunitar la >2 ore după debutul simptomelor sunt transferați pentru PPCI imediat

Minneapolis Heart Institute Protocolul de rețea STEMI

Pacientul care se prezintă la spitalul PCI și transfer pe distanțe scurte (zona 1 <60 mile) primește PPCI

Pacienții cu transfer pe distanțe lungi (zona 2, 60-210 mile) primesc o abordare farmacoinvazivă cu tromboliza în jumătate de doză, transfer imediat și PCI precoce

Protocolul de rețea de la Viena

PPCI este tratamentul preferat dacă timpul anticipat de la primul contact medical până la prima umflare a balonului este <90-120 min, indiferent de locul de prezentare (centru PCI, spital comunitar sau ambulanță)

Tromboliza prespitalicească sau în spital este de preferat dacă timpul anticipat de la primul contact medical până la primul umflare a balonului este > 90 min.

PPCI este preferat în:

Pacienți care prezintă >2-3 ore după debutul simptomelor

Pacienți cu diagnostic incert

Pacienți adulți în vârstă

Pacienți cu risc crescut de sângerare

Pacienți cu contraindicații la tromboliza

Pacienții tratați cu liză prespitalicească sunt imediat transferați la spitalul capabil de PCI pentru

PCI de salvare efectuat imediat dacă liza nu reușește

Angiografia și ICP, dacă sunt indicate, se efectuează în 1-3 zile dacă liza are succes

Rețeaua Service d'Aide Medicale Urgente (SAMU).

PPCI este preferată pentru pacienții care se prezintă la spitale capabile de PCI

PPCI este de preferat dacă întârzierea anticipată între primul ECG și primul balon este <120 min

<90 min pentru pacienții tineri și cei cu infarcte mari

Tromboliza prespitalicească este de preferat dacă întârzierea dintre primul ECG și primul balon este >120 min.

Pacienții tratați cu liză prespitalicească sunt transferați la un spital capabil de PCI

PCI de salvare efectuat imediat dacă liza nu reușește

Angiografia și PCI, dacă sunt indicate, efectuate în 24 de ore

ECG, electrocardiogramă; PPCI, intervenție coronariană percutanată primară; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare; TNK, tenectaplază.

De la Huber K, și colab.: Îmbunătățirea eficacității furnizării terapiei de reperfuzie: O experiență europeană și nord-americană cu rețelele de infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. Am Heart J 165:123-132, 2013.)

| Autotransport la spital |-

concentrați-vă pe accesul la îngrijirea prespitalicească (rețele regionale de STEMI), unde echipele de ambulanță sunt instruite și echipate pentru a recunoaște STEMI și a furniza rapid terapia de reperfuzie (inclusiv fibrinoliza). Dacă este selectată fibrinoliza, terapia trebuie administrată în 30 de minute de la primul contact medical. La pacienții care se prezintă la un EMS sau la un spital care nu dispune de PPCI, PPCI este recomandată în detrimentul fibrinolizei dacă poate avea loc transferul imediat la un centru PCI și PPCI poate fi efectuată de o echipă cu experiență în 120 de minute de la primul contact medical (clasa I, LOE A), în caz contrar ar trebui efectuată fibrinoliză. Cu toate acestea, la pacienții care se prezintă precoce (<2 ore după apariția simptomelor) cu o zonă mare de miocard cu risc, ar trebui luată în considerare fibrinoliza dacă PPCI în timp util nu poate fi efectuată în decurs de 60 de minute de la primul contact medical (clasa I, LOE B).81

ABORDAREA RECOMANDATĂ PENTRU ÎNGRIJIREA INFARCTULUI MIOCARDICI CU ELEVAȚIA ST, FOLOSIND O STRATEGIE DE REPERFUZIE DUBLĂ

Conceptul că PPCI este singura strategie de reperfuzie pentru STEMI pur și simplu nu este nici bazat pe dovezi, nici logic, din cauza dovezilor abundente că pacienții cu STEMI se confruntă cu timpi lungi de transfer, cu rezultate nefavorabile. În plus, premisa că întârzierile mai lungi de reperfuzie pentru PPCI sunt acceptabile nu poate fi justificată în epoca actuală în care noua paradigmă de reperfuzie și concentrarea adecvată este pe reducerea timpului ischemic total. Recunoașterea importanței atât a strategiilor de reperfuzie, cât și a rolului complementar în cadrul unei rețele STEMI va asigura îngrijire

optimă pentru pacienți. O schimbare către recunoașterea pacientului care se prezintă precoce este primordială, deoarece reperfuzia promptă va salva miocardul și va îmbunătăți rezultatul clinic (adică, reduce dimensiunea infarctului, insuficiența cardiacă și mortalitatea mai scăzută). Prin urmare, trebuie să apară îmbunătățiri la nivelul sănătății publice pentru a asigura diagnosticul, tratamentul și triajul prespital precoce pentru pacienții care prezintă STEMI. Cu toate acestea, trebuie să luați în considerare și modulatorii de mediu și pacienți atunci când alegeți a

14

Primar

strategia de reperfuzie (Figura 14-13). Oferim un algoritm sugerat pentru selectarea terapiei de reperfuzie pentru pacienții care se prezintă în ambulanță sau la un spital non-PCI care necesită transfer pentru îngrijirea STEMI (Figura 14-14).

REVENIRE LA CAZ

După o deliberare atentă cu cardiologul intervențional de gardă, s-a administrat dublă terapie antiplachetă (162 mg aspirină/300 mg clopidogrel) și enoxaparină parenterală (30 mg intravenos urmată de 1 mg/kg subcutanat). La scurt timp după, s-au administrat 40 mg de TNK (70 kg bărbat) sub formă de injecție intravenoasă în bolus (reconstituită în 8 ml) timp de 5 secunde, cu un timp de la ușă la ac de 25 de minute. A fost aranjat transferul imediat la un spital capabil de PCI, iar pacientul a ajuns la unitatea de îngrijire coronariană 80 de minute mai târziu. La sosire, a existat o ușurare simptomatică, iar ECG de 90 de minute a arătat rezoluție completă a segmentului ST fără dezvoltarea undei Q. Mai târziu în acea zi (la aproximativ 5 ore), a fost efectuată angiografia coronariană de rutină folosind o abordare transradială. A fost identificată o stenoză proximală izolată de 80% în artera descendentă anterioară stângă, cu flux anterograd normal. Sa administrat un bolus de enoxaparină intravenos (35 mg) și sa efectuat ICP cu un stent cu eluție de medicament. În ziua 2 de după internare, nivelurile de troponinei I au fost minim crescute, iar imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă ulterioară a arătat o fracție de ejecție a ventriculului stâng de 50% cu hipokineză subtilă a peretelui anterior și edem miocardic. În ziua 4, a fost externat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, p-blocant, terapie cu statine în doză mare și terapie antiplachetă dublă (aspirina și clopidogrel).

PERSPECTIVE DE VIITOR

Progresul remarcabil în îngrijirea STEMI în ultimul deceniu constituie o provocare pentru evaluarea progreselor viitoare. Pare clar că măsurătorile viitoare de calitate a reperfuziei în timp util trebuie să se concentreze pe timpul ischemic total și să includă evaluarea riscului.

Tratament

FIGURA 14-13 Model conceptual al infarctului miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) care modulează alegerea strategiei de reperfuzie. Factorii care compun cadrul de mediu extern înconjoară modelul. Factorii specifici pacientului, infarctului și riscului de reperfuzie converg atât cu timpul de la debutul simptomelor, cât și cu timpul așteptat pentru realizarea infarctului coronarian percutan (ICP) în acest model. EMS, servicii medicale de urgență; Rx, tratament; Sx, simptome. (De la Armstrong PW, et al: Durata simptomelor este modulatorul cheie al alegerii reperfuziei pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST. Circulation 119:1293-1303, 2009.)

FIGURA 14-14 Algoritmul de tratament recomandat de autori pentru pacienții de transfer cu infarct miocardic cu denivelarea ST (STEMI) utilizând ambele opțiuni de reperfuzie. DIDO, Door-in-door-out; EMS, servicii medicale de urgență; PCI, intervenție coronariană percutanată; Sx, simptome.

Pe măsură ce mortalitatea scade la rate scăzute fără precedent, a devenit evident că această măsurătoare este o măsurătoare neclintită, mai ales dacă este măsurată pe termen scurt. Trecerea către măsurarea punctelor finale compozite, deși de înțeles, este plină de pericole din cauza semnificației clinice diferite a componentelor acestor obiective și a faptului că acestea nu se comportă întotdeauna într-un mod simetric. O opțiune atractivă este de a număra toate evenimentele pe care le experimentează fiecare pacient (spre deosebire de doar primul) și de a prespecifica ponderile relative ale fiecărei componente în funcție de semnificația sa clinică. Această abordare poate fi informată atât din partea investigatorilor

clinici, cât și a pacienților.82-83 De asemenea, pot exista oportunități de a introduce noi obiective în studiile viitoare, cum ar fi apariția IM avortat.

Pe măsură ce frecvența STEMI crește în multe dintre țările în curs de dezvoltare, o mai mare adoptare a abordării PI pare probabilă și este deja evidentă într-un număr de regiuni. Datorită apariției unor inhibitori plachetari P2Y12 orali mai puternici, rolul lor ca terapie concomitentă în mediul terapiei fibrinolitice necesită studii suplimentare. Dozarea optimă a fibrinoliticelor necesită, de asemenea, studii suplimentare, așa cum au demonstrat datele din cohorta de pacienți adulți în vârstă din studiul STREAM (vezi capitolul 15).

În cele din urmă, există o întrebare deschisă dacă cateterismul cardiac de rutină este necesar la toți pacienții care primesc terapie fibrinolitică. Pacienții cu risc scăzut fără ischemie recurentă după reperfuzie reușită pot intra în această categorie; la cateterismul de rutină la câteva ore după tratament, o proporție dintre astfel de pacienți s-a dovedit a avea vase coronariene deschise cu perfuzie excelentă și au fost gestionați cu succes din punct de vedere medical. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a aborda această problemă și altele în îngrijirea continuă a pacienților cu STEMI.

Referințe

GoldbergRJ, și colab.: Întârzierea prespitalicească la pacienții cu sindroame coronariene acute (din Registrul global al evenimentelor coronariene acute [GRACE]), Am J Cardiol 103:598-603, 2009.

Spencer FA, și colab.: Întârzierea reperfuziei la pacienții cu infarct miocardic acut care se prezintă la spitalele de îngrijire acută: o perspectivă internațională, Eur Heart J 31:1328-1336, 2010.

Canto JG, și colab.: Prevalența, caracteristicile clinice și mortalitatea printre pacienții cu infarct miocardic care se prezintă fără durere toracică, JAMA 283:3223-3229, 2000.

Gibler WB, et al.: Persistența întârzierilor în prezentarea și tratamentul pentru pacienții cu infarct miocardic acut: experiența GUSTO-I și GUSTO-III, Ann Emerg Med 39:123-130, 2002.

Gharacholou SM, et al.: Vârsta și rezultatele în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST tratat cu intervenție coronariană percutanată primară: constatări din studiul APEX-AMI, Arch Intern Med 171:559-567, 2011.

Canto JG, et al.: Utilizarea serviciilor medicale de urgență în infarctul miocardic acut și calitatea ulterioară a îngrijirii: observații din Registrul Național al Infarctului Miocardic 2, Circulație 106:3018-3023, 2002.

Mathews R, și colab.: Utilizarea transportului de servicii medicale de urgență în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: constatări din Registrul național de date cardiovasculare Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines, Circulation 124:154-163, 2011.

Roe MT, și colab.: Tratamente, tendințe și rezultate ale infarctului miocardic acut și intervenției coronariene percutanate, J Am Coll Cardiol 56:254-263, 2010.

Bagai A, și colab.: Bypass al departamentului de urgență pentru pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea segmentului ST identificați cu o electrocardiogramă prespitalicească: un raport de la American Heart Association Mission: Lifeline program, Circulation 128:352-359, 2013.

Terkelsen CJ, și colab.: Întârzierea sistemului și mortalitatea în rândul pacienților cu STEMI tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, JAMA 304:763-771, 2010.

Wang TY, et al.: Timp de la ușa la balon pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST care necesită transfer interspital pentru intervenția coronariană percutanată primară: un raport de la Registrul național de date cardiovasculare, Am Heart. J 161:76-83 e71, 2011.

Vora AN și colab.: Utilizarea fibrinolizei în rândul pacienților care necesită transfer interspital pentru îngrijirea infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST: un raport de la US National Cardiovascular Data Registry, JAMA Intern Med 175:207-215, 2015.

Ranasinghe I, și colab.: Eficacitatea comparativă a intervențiilor populației pentru a îmbunătăți accesul la reperfuzie pentru infarctul miocardic cu denivelarea segmentului ST în Australia, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:429-436, 2012.

Miedema MD, și colab.: Cauzele de întârziere și mortalitate asociată la pacienții transferați cu infarct miocardic cu denivelarea segmentului ST, Circulation 124:1636-1644, 2011.

Krumholz HM, și colab.: Măsuri de performanță ACC/AHA 2008 pentru adulți cu supradenivelare și non-denivelare ST infarct miocardic: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind măsurile de performanță (comitet de redactare pentru a dezvolta măsuri de performanță pentru supradenivelarea ST și non-denivelarea ST în colaborare cu Academia Americană de miocardie): Medici și Colegiul American al Medicilor de Urgență: aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Medicină Spitală, Circulație 118:2596-2648, 2008.

Wang TY, et al.: Asocierea timpului de la ușă la ușă cu întârzierile de reperfuzie și rezultatele în rândul pacienților transferați pentru intervenție coronariană percutanată primară, JAMA 305: 2540-2547, 2011.

Munoz D, et al.: Timpul de transport și procesele de îngrijire pentru pacienții transferați cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: reperfuzia în infarctul miocardic acut în experiența camerelor de urgență din Carolina, Circ Cardiovasc Interv 5:555-562, 2012.

McMullan JT, et al.: Reperfuzia este întârziată dincolo de recomandările ghidului la pacienții care necesită transfer interspital cu elicopterul pentru tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST, Ann Emerg Med 57:213-220 e211, 2011.

Swaminathan RV, și colab.: Motive nonsisteme pentru întârzierea timpului de la ușă la balon și mortalitatea asociată în spital: un raport de la Registrul Național de Date Cardiovasculare, J Am Coll Cardiol 61:1688-1695, 2013.

Canto JG, et al.: Volumul procedurilor de angioplastie primară și supraviețuirea după infarctul miocardic acut. National Registry of Myocardial Infarct 2 Investigators, N Engl J Med 342: 1573-1580, 2000.

Morrow DA, et al.: Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarct 3, JAMA 286:1356-1359, 2001.

Claeys MJ, et al.: Diferențele contemporane de mortalitate între intervenția coronariană percutanată primară și tromboliza în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, Arch Intern Med 171:544-549, 2011.

Thune JJ, et al.: Stratificare simplă a riscului la internare pentru a identifica pacienții cu mortalitate redusă prin angioplastie primară, Circulation 112:2017-2021, 2005.

Hochman JS, și colab.: Un an de supraviețuire după revascularizarea timpurie pentru șoc cardiogen, JAMA 285:190-192, 2001.

Sanborn TA și colab.: Impactul trombolizei, contrapulsării pompei cu balon intra-aortic și combinația lor în șocul cardiogen care complică infarctul miocardic acut: un raport din registrul de studii SHOCK. Ar trebui să revascularizăm urgent coronarele ocluzate pentru șoc cardiogen? J Am Coll Cardiol 36:1123-1129, 2000.

Lowel H, Lewis M, Hormann A: (Semnificația prognostică a fazei prespitalicești în infarctul miocardic acut. Rezultatele Registrului de infarct miocardic din Augsburg, 1985-1988), Dtsch Med Wochenschr 116:729-733, 1991.

Managementul pre-spital al atacurilor de cord acute: Recomandări ale unui grup de lucru al Societății Europene de Cardiologie și al Consiliului European de Resuscitare, Eur Heart J 19: 1140-1164, 1998.

Pinto DS, et al.: Întârzierile spitalicești în reperfuzie pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: implicații la selectarea unei strategii de reperfuzie, Circulation 114:2019-2025, 2006.

28a. Bainey KR, și colab.: Implicații ale zonei ischemice cu risc și mod de reperfuzie în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST, Heart. Epub înainte de tipărire, 2016.

Armstrong PW, et al.: Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarct, N Engl J Med 368:1379-1387, 2013.

Gore JM, și colab.: Accident vascular cerebral după tromboliza. Mortalitatea și rezultatele funcționale în studiul GUSTO-I. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries, Circulation 92:2811-2818, 1995.

Brass LM, et al.: Hemoragie intracraniană asociată cu terapia trombolitică pentru pacienții vârstnici cu infarct miocardic acut: rezultate din Proiectul Cooperative Cardiovascular, Stroke 31:1802-1811,2000.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Angioplastia primară versus terapia trombolitică intravenoasă pentru infarctul miocardic acut: o revizuire cantitativă a 23 de studii randomizate, Lancet 361:13-20, 2003.

Armstrong PW, Boden WE: Paradoxul reperfuziei în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, Ann Intern Med 155:389-391, 2011.

Nallamothu BK, și colab.: Relația între specializarea spitalului cu intervenția coronariană percutanată primară și rezultatele clinice în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: Analiza Registrului național al infarctului miocardic-4, Circulation 113:222-229, 2006.

Nallamothu BK, și colab.: Times to treatment in transfer patients subgoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarct (NRMI)-3/4 analysis, Circulation 111:761-767, 2005.

Jennings RB, Reimer KA: Factori implicați în salvarea miocardului ischemic: efectul reperfuziei sângelui arterial, Circulation 68:I25-136, 1983.

Indicații pentru terapia fibrinolitică în cazul suspiciunii de infarct miocardic acut: Prezentare generală în colaborare a rezultatelor mortalității precoce și morbidității majore din toate studiile randomizate pe mai mult de 1000 de pacienți. Grupul de colaborare al cercetătorilor de terapie fibrinolitică (FIT), Lancet 343:311-322, 1994.

Francone M, și colab.: Impactul întârzierii angioplastiei coronare primare asupra salvării miocardice, a mărimii infarctului și a leziunii microvasculare la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: perspectivă din rezonanța magnetică cardiovasculară, J Am Coll Cardiol 54:2145-2153, 2009.

Boersma E, et al.: Early thrombolitic treatment in acute myocardial infarct: reappraisal of the golden hour, Lancet 348:771-775, 1996.

Taher T, și colab.: Infarctul miocardic avortat la pacienții cu supradenivelare a segmentului ST: perspective din evaluarea siguranței și eficacității unui nou substudiu electrocardiografic cu regim trombolitic-3, J Am Coll Cardiol 44:38-43, 2004.

Dianati Maleki N, și colab.: Aborted myocardial infarct in ST-elevation myocardial infarct: insights from the strategic reperfuzie early after myocardial infarct trial, Heart 100:1543-1549, 2014.

Canto AJ, et al.: Diferențe în prezentarea simptomelor și mortalitatea spitalicească în funcție de tipul de infarct miocardic acut, Am Heart J 163:572-579, 2012.

Armstrong PW și colab.: Unda Q inițială depășește timpul de la debutul simptomelor ca marker de prognostic la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, J Am Coll Cardiol 53:1503-1509, 2009.

Kaul P, și colab.: Valoarea prognostică relativă a valului Q inițial și timpul de la debutul simptomelor în rândul bărbaților și femeilor cu infarct miocardic cu supradenivelare ST supuși intervenției coronariene percutanate, Am J Cardiol 110:1555-1560, 2012.

Widimsky P, și colab.: Transport pe distanțe lungi pentru angioplastia primară vs tromboliza imediată în infarctul miocardic acut. Rezultatele finale ale studiului multicentric național randomizat-PRAGUE-2, Eur Heart J 24:94-104, 2003.

Andersen HR, și colab.: O comparație a angioplastiei coronariene cu terapia fibrinolitică în infarctul miocardic acut, N Engl J Med 349:733-742, 2003.

Sinnaeve PR și colab.: Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, randomizați la o strategie farmaco-invazivă sau la o intervenție coronariană percutanată primară: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarct (STREAM) Urmărire a mortalității pe 1 an, Circulation 130: 114-211139.

Nallamothu BK, Bates ER: Intervenția coronariană percutanată versus terapia fibrinolitică în infarctul miocardic acut: sincronizarea este (aproape) totul? Am J Cardiol 92:824-826, 2003.

Gershlick AH, și colab.: Impactul unei strategii farmacoinvazive atunci când întârzierile la PCI primară sunt prelungite, Heart 101:692-698, 2015.

Linderer T, și colab.: Tromboliza prespitalicească: efectele benefice ale tratamentului foarte timpuriu asupra dimensiunii infarctului și funcției ventriculare stângi, J Am Coll Cardiol 22:1304-1310, 1993.

Morrison LJ, și colab.: Mortalitatea și tromboliza prespitalicească pentru infarctul miocardic acut: o meta-analiză, JAMA 283:2686-2692, 2000.

Gershlick AH, și colab.: Rescue angioplasty after failed thrombolitic therapy for acute myocardial infarct, N Engl J Med 353:2758-2768, 2005.

Collet JP, și colab.: Intervenția coronariană percutanată după fibrinoliză: o abordare a metaanalizelor multiple în funcție de tipul de strategie, J Am Coll Cardiol 48:1326-1335, 2006.

Wijeysundera HC, și colab.: Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarct: a meta-analysis of randomized trials, J Am Coll Cardiol 49:422-430, 2007.

Evaluarea siguranței și eficacității unei noi strategii de tratament cu intervenție coronariană percutanată (ASSENT-4 PCI) Investigatorii. Intervenția coronariană percutanată primară versus tenecteplază facilitată la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (ASSENT-4 PCI): studiu randomizat, Lancet 367:569-578, 2006.

Ellis SG, et al.: Facilitated PCI in patients with ST-deviation myocardial infarct, N Engl J Med 358:2205-2217, 2008.

Danchin N, și colab.: Comparație a trombolizei urmată de utilizarea pe scară largă a intervenției coronariene percutanate cu intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic acut cu denivelarea segmentului ST: date din Registrul Francez privind infarctul miocardic acut cu denivelarea ST (FAST-MI), circulație, 8-207626, 2018.

Fernandez-Aviles F, și colab.: Strategie invazivă de rutină în 24 de ore de la tromboliza versus abordarea conservatoare ghidată de ischemie pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (GRACIA-1): un studiu controlat randomizat, Lancet 364:1045-1053, 2004.

Di Mario C, și colab.: Angioplastie imediată versus terapia standard cu angioplastie de salvare după tromboliza în studiul combinat cu abciximab reteplase stent în infarctul miocardic acut (CARESS-in-AMI): un studiu deschis, prospectiv, randomizat, multicentric, Lancet 371:88, 592-500:88.

Borgia F și colab.: Intervenția coronariană percutanată de rutină timpurie după fibrinoliză vs. terapia standard în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: o meta-analiză, Eur Heart J 31:2156-2169, 2010.

Larson DM, și colab.: Siguranța și eficacitatea unei strategii de reperfuzie farmaco-invazivă la pacienții rurali cu infarct miocardic cu denivelare ST cu întârzieri așteptate din cauza transferurilor la distanță lungă, Eur Heart J 33:1232-1240, 2012.

Cantor WJ, și colab.: Angioplastie precoce de rutină după fibrinoliză pentru infarctul miocardic acut, NEngl J Med 360:2705-2718, 2009.

Bohmer E, și colab.: Eficacitatea și siguranța angioplastiei imediate versus managementul ghidat de ischemie după tromboliza în infarctul miocardic acut în zone cu distanțe de transfer foarte mari, rezultatele NORDISTEMI (Norwegian Study on District Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarct), J Am Coll Cardiol 2-51010, 2-5101010.

Hochman JS, și colab.: Intervenția coronariană pentru ocluzie persistentă după infarctul miocardic, N Engl J Med 355:2395-2407, 2006.

Hochman JS, și colab.: Efectele pe termen lung ale intervenției coronariene percutanate ale arterei asociate infarctului total ocluzate în faza subacută după infarctul miocardic, Circulation 124:2320-2328, 2011.

Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat, BMJ 324:71-86, 2002.

Sabatine MS, și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirina și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, N Engl J Med 352:1179-1189, 2005.

ChenZM și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirină la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo, Lancet 366:1607-1621, 2005.

Evaluarea siguranței și eficacității unui nou regim trombolitic (ASSENT)-3 Investigatori: Eficacitatea și siguranța tenecteplazei în asociere cu enoxaparină, abciximab sau heparină nefracționată: studiul randomizat ASSENT-3 în infarctul miocardic acut, Lancet 3508:160, 52011605.

Antman EM, și colab.: Enoxaparin versus nefractionated heparin with fibrinolysis for ST-deviation myocardial infarct, N Engl J Med 354:1477-1488, 2006.

Mehta SR, și colab.: Clopidogrel cu doză dublă versus doză standard și doză mare versus doză mică de aspirină la persoanele supuse intervenției coronariene percutanate pentru sindroame coronariene acute (CURRENT-OASIS 7): un studiu factorial randomizat, Lancet 376:1233-12103, 2014.

Wallentin L, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 361:1045-1057, 2009.

Wiviott SD și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 357:2001-2015, 2007.

Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC: Durata simptomelor este modulatorul cheie al alegerii reperfuziei pentru infarctul miocardic cu denivelarea ST, Circulation 119:1293-1303, 2009.

Armstrong PW: O comparație a terapiei farmacologice cu/fără intervenție coronariană în timp util față de intervenția percutanată primară timpurie după infarct miocardic cu supradenivelare ST: Studiul WEST (Which Early ST-elevation Myocardial Infarction Therapy), Eur Heart J 27:1530-1538, 2006.

Shavadia J, și colab.: Reducerea decalajului pentru pacienții STEMI non-metropolitani prin implementarea unei strategii de reperfuzie farmacoinvazivă, Can J Cardiol 29:951-959, 2013.

Huber K, și colab.: Îmbunătățirea eficacității administrării terapiei de reperfuzie: o experiență europeană și nord-americană cu rețele de infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, Am Heart J 165:123-132, 2013.

Huber K, Goldstein P, Danchin N, Fox KA: Modele de rețea pentru orașe mari: experiența europeană, Heart 96:164-169, 2010.

Lambert L, și colab.: Asociere între oportunitatea terapiei de reperfuzie și rezultatele clinice în infarctul miocardic cu supradenivelare ST, JAMA 303:2148-2155, 2010.

80.O'Gara PT, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 61:e78-e140, 2013.

Steg PG, et al.: Ghidurile ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care se prezintă cu supradenivelare de segment ST, Eur Heart J 33:2569-2619, 2012.

Bakal JA, și colab.: Evaluarea intervenției coronariene percutanate precoce față de terapia standard după fibrinoliză pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: contribuția ponderării obiectivului compozit, Eur Heart J 34:903-908, 2013.

Stafinski T, și colab.: Încorporarea preferințelor pacientului în designul studiilor clinice: rezultatele opiniilor pacienților asupra implicațiilor de tratament ale proiectului noilor studii (opțiuni), Am Heart J 169: 122-131 e122, 2015.

Terapia fibrinolitică pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare

Peter R. Sinnaeve și Frans Van de Werf

INTRODUCERE

Un infarct miocardic al segmentului ST (STEMI) este cauzat de ocluzia unei artere coronare epicardice majore și este, în general, declanșat de ruperea unei plăci vulnerabile, cu formarea ulterioară a unui tromb ocluziv. Restabilirea rapidă a fluxului sanguin coronarian este esențială în prevenirea necrozei miocardice, iar reperfuzia precoce a arterei legate de infarct limitează dimensiunea infarctului și îmbunătățește rezultatul (vezi și capitolul 13). Prin urmare, realizarea celei mai scurte întârzieri posibile între apariția simptomelor și reperfuzie este unul dintre cei mai critici factori în gestionarea STEMI (vezi capitolul 5). Reperfuzia eficientă a arterei asociate infarctului poate fi realizată prin reperfuzie mecanică, folosind intervenția coronariană percutanată primară (ICP) (vezi capitolul 17) sau prin reperfuzie farmacologică folosind agenți fibrinolitici. Din păcate, doar o minoritate de spitale din întreaga lume au acces imediat la o unitate de cateterism. Mai mult decât atât, spitalele cu un laborator de cateterism adesea nu oferă ICP primar în timpul orelor de non-oficiu. În schimb, fibrinoliza este disponibilă universal fără a fi nevoie de logistică avansată

(Tabelul 15-1). Astfel, în ciuda beneficiului impresionant și a utilizării în creștere a PCI primară (vezi Figura 13-4), fibrinoliza rămâne singura opțiune de reperfuzie pentru mulți pacienți cu STEMI din întreaga lume. În ultimele câteva decenii, s-au înregistrat progrese remarcabile în îmbunătățirea terapiilor fibrinolitice, în identificarea pacienților care beneficiază de acest tratament și în identificarea pacienților cu risc de sângerare. În plus, în ultimii câțiva ani, studiile au oferit răspunsuri cu privire la modul de adaptare a terapiei fibrinolitice în rețelele spitalicești contemporane, în special când și cum să se planifice angiografia și PCI la pacienții reperfuzați cu succes după fibrinoliză (vezi capitolul 14).

O SCURTĂ PREZENTARE ISTORICĂ

Ocluzia trombotică bruscă a unei artere coronare epicardice a fost identificată ca declanșator al IM de către James Herrick încă din 1912, dar acest mecanism patofiziologic a fost în mare măsură ignorat în deceniile următoare.1 Într-un studiu post-mortem din anii 1960, pe 176 de infarcte „proaspete", Kagan și colegii au găsit doar dovezi ale ocluziei coronariene7 comparativ cu pacienții cu ocluzie coronariană7. o ocluzie „nontrombotică" la alți 43 de pacienți. Interesul pentru tromboliza pentru IM nu sa accelerat decât cu mai mult de un deceniu mai târziu, în 1980, după ce DeWood și colegii au furnizat dovezi angiografice puternice ale unei ocluzii totale la pacienții cu STEMI care s-au prezentat devreme după debutul simptomelor.

Reperfuzia farmacologică pentru pacienții cu IM a fost investigată încă din anii 1950 de Fletcher și colegii săi. În anii 1960 și 1970, mai multe studii de terapie trombolitică intravenoasă și intracoronariană au arătat rezultate contradictorii, în principal din cauza dimensiunilor mici ale eșantionului și a diferitelor protocoale de tratament și analize ale obiectivelor. În plus, riscul de sângerare a fost adesea considerat a fi inacceptabil de mare. Cu toate acestea, un studiu pivot european din 1971, coordonat de Verstraete (n = 764), a demonstrat un beneficiu semnificativ al streptokinazei intravenoase față de heparină în ceea ce privește mortalitatea în spital (18,5% vs. 26,3%; P = 0,011) la pacienții cu STEMI. perfuzia intracoronară de streptokinază a arătat că terapia litică locală a avut potențialul de salvare a miocardului periclitat, în special la prezentatorii timpurii. Un alt studiu, studiul Western Washington (n = 250), a demonstrat, de asemenea, o reducere de aproape trei ori a mortalității la 30 de zile în rândul pacienților tratați cu streptokinază intracoronariană, un beneficiu care a persistat la o urmărire de 1 an. O meta-analiză din 1985 care a inclus 33 de studii a confirmat un efect benefic semnificativ al agenților trombolitici asupra rezultatului.2 Era fibrinolizei în STEMI a început în sfârșit. În 1986, primul studiu pe scară largă care a arătat o reducere semnificativă a mortalității cu un agent fibrinolitic a fost studiul de referință Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI-1) (vezi secțiunea privind Studiile clinice ale streptokinazei).

Rolul fibrinolizei în îngrijirea contemporană

Este fibrinoliza încă relevantă în secolul 21, acum că ghidurile și grupurile de advocacy recomandă fără echivoc

TABELUL 15-1 Comparația avantajelor și dezavantajelor fibrinolizei față de intervenția coronariană percutanată primară

PCI primară (PPCI) ca strategie de reperfuzie preferată? Comparativ cu fibrinoliza, PPCI realizează rate mai mari de permeabilitate și este asociată cu mai puține complicații ale sângerării intracraniene (vezi capitolul 17). PPCI, de asemenea, se ocupă imediat de leziunea de bază sau de placa ruptă și evaluează cu ușurință amploarea bolii coronariene (Tabelul 15-1). În total, PPCI este mai bună decât terapia litică în ceea ce privește rezultatul,3 dar numai dacă poate fi efectuată în 120 de minute de la primul contact medical de către o echipă experimentată de cateterism (vezi capitolul 5 și capitolul 14). Realizarea unei astfel de implementări rapide a PPCI nu este posibilă într-o proporție considerabilă de pacienți cu STEMI din întreaga lume, în funcție de geografie și de organizația medicală. În consecință, fibrinoliza rămâne o opțiune importantă pentru mulți pacienți. De exemplu, în registrul internațional contemporan de urmărire pe termen lung a modelelor de management antitrombotic În registrul pacienților cu sindrom coronarian acut (EPICOR), agenți fibrinolitici au fost utilizați la 14% până la 33% dintre pacienții cu STEMI, în funcție de regiune4. Republica Cehă la peste 80% (300 la 1 milion de locuitori) dintre pacienții care au primit terapie de reperfuzie în Ucraina (Figura 15-1).5

Este clar că în zonele îndepărtate sau slab populate, fibrinoliza este adesea singura opțiune de accelerare a reperfuziei.6 Întârzierile structurale și neașteptate ale transferului interspital sunt adesea subestimate și în zonele urbane. Odată ce un pacient cu STEMI se angajează să fie trimis la un centru capabil de PPCI, dar apar întârzieri neprevăzute, se pierde o oportunitate de reperfuzie precoce. Este posibil ca astfel de pacienți să fi beneficiat de fibrinoliză precoce în absența contraindicațiilor. Întârzierile legate de transfer în PPCI sunt frecvente și, pe măsură ce întârzierile de la ușă la balon cresc, avantajul rezultat al PPCI față de fibrinoliză scade în mod clar (vezi capitolul 14).7 Într-un registru american mare (n = 115.316), doar jumătate dintre pacienții cu STEMI trimiși pentru PPCI au atins prima ușă recomandată de ghid de timp12. Mai precis, mai puțin de jumătate dintre pacienții cu o întârziere estimată a transferului mai mare de 30 de minute au fost tratați în 120 de minute.8 În schimb, doar jumătate dintre pacienții cu STEMI cu un timp estimat de conducere mai mare de 60 de minute au fost tratați cu fibrinoliză. În esență, deși eforturile de reducere a timpilor de transfer și de optimizare a rețelelor STEMI pentru trimitere promptă sunt în mod evident necesare, o proporție substanțială de pacienți cu STEMI ar putea beneficia în continuare de terapia litică. De exemplu, într-un registru sistematic recent efectuat în Belgia (o țară mică cu o densitate mare a laboratoarelor de cateterism), trecerea terapiei fibrinolitice în spitalele care nu sunt capabile de PCI la trimiterea pentru PPCI a dus la întârzieri mai lungi ale tratamentului general și nicio modificare a rezultatului general. (salvare sau planificată) este încă în curs de investigare și face obiectul unui capitol separat (vezi capitolul 14). În plus, interesul pentru administrarea locală intracoronară de litice a atras un interes reînnoit, în special ca alternativă pentru pacienții cu PPCI cu o povară trombotică mare.10 Din aceste motive, fibrinoliza în rețele bine stabilite este încă relevantă astăzi.11

CUM ACTIONAZĂ AGENȚII FIBRINOLITICI?

Scopul administrării unui agent fibrinolitic este dizolvarea cheagului care împiedică fluxul sanguin într-o arteră coronară. Această dizolvare a trombului se realizează farmacologic prin activarea sistemului fibrinolitic. Agenții fibrinolitici transformă proenzima inactivă plasminogenul în starea sa activă, plasmină (Figura 15-2). Plasmina degradează apoi fibrina, un constituent major al trombilor, în produși solubili de degradare a fibrinei, ducând în final la dizolvarea cheagurilor. Agenții fibrinolitici sunt clasificați în mod tradițional ca agenți selectivi pentru fibrină față de agenți neselectivi, în funcție de faptul că lizează cheaguri în absența activării sistemice a plasminogenului (Tabelul 15-2).

Streptokinaza, anistreplaza și urokinaza sunt agenți fibrinolitici nefibrinselectivi și activează fără discriminare atât plasminogenul circulant, cât și plasminogenul legat de cheag la plasmină. Această activitate nu numai că provoacă dizolvarea locală a unui tromb, dar provoacă și degradarea sistemică a fibrinogenului circulant. În contrast, alteplaza și derivații săi, precum și stafilokinaza, digeră fibrinogenul legat de cheag relativ selectiv și tind să nu epuizeze factorii sistemici de coagulare la fel de mult ca streptokinaza. Medicamentele selective pentru fibrină sunt mai eficiente în dizolvarea trombilor. Cu toate acestea, natura selectivă a agenților litici specifici fibrinei are unele efecte secundare nedorite; lipsa lor de epuizare sistemică a fibrinogenului poate crește riscul de retromboză și reocluzie (vezi capitolul 23). Derivații ulterioare ai alteplazei au avut ca scop furnizarea unei administrări mai practice în bolus în același timp cu potențiale îmbunătățiri ale echilibrului risc-beneficiu cauzate de specificitatea sporită a fibrinei a unor derivați.

Mai mulți factori circulanți suprimă activarea plasminogenului, în special inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI)-1 (vezi Figura 15-2). Plasmina activă este inhibată de a2-antiplasmină. Rezistența sau lipsa rezistenței la PAI-1 caracterizează parțial potența diferiților agenți fibrinolitici. În consecință, PAI-1 este un determinant major al rezistenței trombilor bogați în trombocite la liza de către agenții fibrinolitici.

AGENȚI FIBRINOLITICI SPECIFICI

Streptokinaza

Streptokinaza este un agent fibrinolitic non-fibrinogen care activează indirect plasminogenul (Tabelele 15-3 și 15-4).

TABELUL 15-2 Agenți fibrinolitici

APSAC, complex activator al streptokinazei plasminogenului anizoilat.

TABELUL 15-3 Caracteristicile agenților litici

APSAC, complex activator al streptokinazei plasminogenului anizoilat; PAI-1, inhibitor 1 al activatorului de plasminogen; PEG, polietilen glicol.

Streptokinaza este o proteină lungă cu un singur lanț, cu 414 aminoacizi, care seamănă cu serin proteazele, dar nu are activitate enzimatică în sine. Plasminogenul este activat după formarea unui complex cu streptokinaza, expunând locul său activ, care catalizează conversia în plasmină. Acest complex este mai rezistent la inactivarea de către a2-antiplasmină decât plasmina în circulație liberă.

În STEMI, se administrează de obicei 1,5 milioane de unități de streptokinază într-o perfuzie de 1 oră. Cu toate acestea, din cauza lipsei de specificitate a fibrinei, streptokinaza generează plasmină activă în circulație și induce o stare litică sistemică, când a2-antiplasmina se epuizează. Nivelurile de fibrinogen circulant scad cu mult sub 20% din valoarea inițială în primele 60 de minute după perfuzie.12 În consecință, anticoagulante suplimentare nu sunt întotdeauna recomandate în asociere cu streptokinaza sau alte fibrinolitice nespecifice pentru fibrină (vezi capitolul 18). Dacă există un beneficiu în adăugarea de heparină intravenoasă este încă o chestiune de dezbatere.

Deoarece streptokinaza este produsă de streptococi hemolitici, pacienții care primesc streptokinaza dezvoltă invariabil anticorpi antistreptococici. Această reacție imunologică provoacă adesea febră, dar ar neutraliza complet și o nouă doză de streptokinază în primele 3 luni de la administrare, împiedicând efectiv readministrarea timpurie. La unii pacienți, titruri mari de anticorpi neutralizanți persistă ani de zile după tratament. În plus, anticorpii anti-streptokinază preexistenți sunt relativ obișnuiți și pot împiedica reperfuzia după tratamentul cu streptokinază la pacienții cu IM acut. Cu toate acestea, hipotensiunea arterială, un efect secundar frecvent, dar adesea tranzitoriu al streptokinazei, este mai probabil rezultatul eliberării bradikininei decât să fie cauzată de o reacție alergică acută.

TABELUL 15-4 Regimuri de dozare ale agenților fibrinolitici utilizați frecvent

Streptokinaza

1,5 milioane UI/1 oră

Alteplază

Bolus de 15 mg

infuzie de 90 min

0,75 mg/kg timp de 30 de minute (max 50 mg)

0,50 mg/kg în următoarea oră (max. 35 mg)

Doza totală să nu depășească 100 mg

Reteplasa

Bolus inițial de 10 U, urmat de al doilea bolus de 10 U 30 de minute mai târziu

Tenecteplază

Bolus unic ajustat în funcție de greutate:

30 mg dacă <60 kg

35 mg dacă 60-69 kg

40 mg dacă 70-79 kg

45 mg dacă 80-89 kg

50 mg dacă >90 kg

Jumătate de doză dacă vârsta > 75 de ani

agenții cresc riscul de reocluzie cu un factor de doi în absența unei stări litice sistemice generalizate.

Studii clinice ale activatorului tisular-plasminogen

Experiența inițială cu alteplază la pacienții cu STEMI a confirmat potența trombolitică și specificitatea sa pentru fibrină. Înainte de a se stabili asupra dozării curente cu încărcare frontală, o varietate de scheme de dozare a alteplazei au fost testate în mai multe studii. Într-unul dintre primele studii pe scară largă cu alteplază, studiul ASSET (Studiul anglo-scandinav al trombolizei timpurii) din 1988, a fost utilizată o administrare neobișnuit de lungă de alteplază. Acest prim studiu a arătat o reducere a mortalității cu 26% în comparație cu placebo, în ciuda absenței aspirinei în acest studiu Alteplase, administrat într-un regim de dozare de 3 ore, s-a dovedit ulterior că atinge scoruri de permeabilitate semnificativ mai bune decât streptokinaza, deși în două studii pe scară largă, ISIS-3 (n = 41, 41, 2, 2, 2) (n = 12.490, cu alteplază),15 un regim similar de tPA a dus la aceleași rate de mortalitate ca și streptokinaza.

Întrebarea care dintre cele două, streptokinaza sau alteplaza, este cea mai eficientă în ceea ce privește reducerea mortalității a fost soluționată în cele din urmă în 1993, în primul studiu Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)16. pentru a obține rate de permeabilitate mai mari decât

schema de 3 ore. Mortalitatea la treizeci de zile a fost de 6,3% la pacienții cărora li s-a administrat alteplasă și heparină intravenoasă, comparativ cu 7,4% la pacienții tratați cu streptokinază și heparină intravenoasă (P = 0,001), care a fost determinată de un debit semnificativ mai mare de tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) de gradul 3 la 52%, 90% cu 0,17 minute (52% vs. Reocluzia precoce nu a fost neobișnuită în epoca de dinaintea angiografiei planificate sistematice și a angioplastiei după terapia litică (vezi capitolul 23), în parte din cauza efectelor secundare paradoxale procoagulante și de activare a trombocitelor ale agenților fibrinolitici și a fost asociată cu o mortalitate ridicată de 30 de zile - 12% comparativ cu pacienții cu artere coronare precoce și persistente. GUSTO-1 a stabilit în mod convingător discuția dacă permeabilitatea vaselor precoce de succes asociată cu fibrinoliză, așa cum sa observat în studiile anterioare de fază II, s-a tradus direct în rezultat îmbunătățit, adesea denumită „teoria arterelor deschise" sau dacă fibrinoliza a îmbunătățit rezultatul prin alte mecanisme decât reperfuzia coronariană precoce. Diferențele de mortalitate la 30 de zile dintre cele patru strategii fibrinolitice comparate în studiul principal GUSTO-I (toți cei 41.021 de pacienți) au fost prezise cu acuratețe din diferențele în debitul de 90 de minute TIMI grad 3 din substudiul angiografic. Reperfuzia arterei coronare este un mecanism esențial care stă la baza potențialului de salvare al terapiei fibrinolitice.

Reteplasa

După identificarea structurii moleculare a activatorului de plasminogen tisular, s-au făcut mai multe încercări de îmbunătățire a proprietăților acestuia prin mutații și deleții țintite (vezi Tabelele 15-3 și 15-4). În general, aceste eforturi s-au concentrat pe îmbunătățirea specificității fibrinei și a rezistenței la PAI-1 și în special pe prelungirea timpului de înjumătățire al acesteia. Reteplase, un agent trombolitic de a doua generație, a fost o primă încercare de a îmbunătăți deficiențele alteplazei. Este un mutant al alteplazei în care degetul, domeniul kringle-1 și domeniile factorului de creștere epidermic sunt îndepărtate. Acest lucru are ca rezultat o scădere a clearance-ului plasmatic cu un timp de înjumătățire mai mare decât alteplazei (vezi Tabelul 15-3), permițând administrarea sub formă de injecție în bolus. Cu toate acestea, îndepărtarea domeniului degetului diminuează specificitatea fibrinei, deși inactivarea de către PAI-1 rămâne similară cu alteplazei.

Studii clinice cu Reteplase

În două studii pilot, randomizate, deschise, au fost evaluate doze diferite de reteplază la pacienții cu IM acut. În două studii (Reteplase [r-PA] vs Alteplase Patency Investigation during Acute Myocardial Infarct [RAPID] I și II)

pacienții tratați cu două boluri de reteplază 10 U, administrate la 30 de minute, au avut rate semnificativ mai mari ale fluxului TIMI de grad 3 în comparație cu pacienții tratați fie cu perfuzia de alteplază de 3 ore, fie cu încărcare frontală (Figura 15-4). Încurajat de aceste

rate favorabile de permeabilitate timpurie, reteplaza a fost evaluată în două studii mari cu rezultate. În studiul dublu-orb International Joint Efficacy Comparison of Thrombolitics (INJECT), 6010 pacienți cu IM acut în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor au fost randomizați fie la reteplază dublu bolus (10 U), administrată la 30 de minute, fie la streptokinază. INJECT nu a găsit nicio diferență în mortalitatea la 35 de zile între reteplaza dublu bolus și streptokinază. Procentul de pacienți cu rezoluție completă a segmentului ST a fost semnificativ mai mare cu reteplază într-un substudiu al INJECT, dar acest lucru nu s-a tradus într-un rezultat îmbunătățit.20 În studiul GUSTO-III, care a fost conceput ca un studiu de superioritate, 15.059 de pacienți au fost randomizați la reteplază dublu bolus sau alteplază cu încărcare frontală. brațe (7,47% vs. 7,24%), la fel ca și incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (0,91% vs. 0,93%) sau a altor complicații majore de sângerare. Rate similare de mortalitate au fost menținute pentru ambele grupuri de tratament la o urmărire de 1 an (vezi Figura 15-3) și au rămas consistente între diferitele subgrupuri, inclusiv adulții în vârstă și pacienții care s-au prezentat devreme după debutul simptomelor. Astfel, rate mai mari de permeabilitate la 90 de minute cu reteplază nu s-au tradus în rate mai mici de mortalitate pe termen scurt sau mediu. Această discordanță între permeabilitatea inițială și rezultate ar putea fi explicată parțial prin creșterea activării trombocitelor și a expresiei receptorilor de suprafață și reocluzia ulterioară, cu reteplază în comparație cu alteplază. Reteplase este încă disponibil și în uz clinic astăzi. eficiența redusă a activării plasminogenului în prezența fibrinogenului și a produselor de degradare a fibrinei, în timp ce eficiența în prezența fibrinei rămâne echivalentă. Ca rezultat, tenecteplaza duce la o recanalizare mai rapidă în comparație cu alteplaza. Tenecteplaza are, de asemenea, potență trombolitică mai mare asupra cheagurilor bogate în trombocite decât molecula sa părinte.

Studii clinice cu tenecteplază

Eficacitatea diferitelor doze de tenecteplază în ceea ce privește stabilirea permeabilității angiografice a fost evaluată inițial în studiile TIMI 10A și 10B. Luate împreună, ratele de permeabilitate au fost identice după o administrare în bolus unic de tenecteplază 40 mg comparativ cu alteplază (63%). O doză de 50 mg de tenecteplază a trebuit să fie întreruptă devreme din cauza unui exces de ICH în studiul TIMI 10B (Figura 15-5). Concomitent, siguranța administrării în bolus a tenecteplazei a fost evaluată în studiul ASSENT (Evaluarea siguranței și eficacității unui nou trombolitic) 1; 3325 de pacienți au primit un singur bolus de tenecteplază de 30 sau 40 mg. Mortalitatea sau complicațiile hemoragice severe, inclusiv ICH, au apărut la o proporție scăzută de pacienți, fără diferențe semnificative între grupurile de tratament.

În studiul dublu-orb ASSENT-2, 16.949 de pacienți au fost randomizați la un singur bolus, tenecteplază ajustată în funcție de greutate sau alteplază cu încărcare frontală ajustată în funcție de greutate.22 Conceput special ca un studiu de echivalență, acest studiu a arătat că tenecteplaza și alteplaza au fost echivalente pentru mortalitatea de 30 de zile (% 6,918% vs. interval [CI], 0,917 până la 1,104). Cele două tratamente nu au diferit semnificativ în nicio analiză de subgrup, cu excepția unei mortalități mai mici de 30 de zile cu tenecteplază la

pacienții tratați după 4 ore de la debutul simptomelor. Deși ratele de ICH au fost similare pentru tenecteplase (0,93%) și rt-PA (0,94%), femeile, pacienții cu vârsta peste 75 de ani și pacienții cu o greutate mai mică de 67 kg au avut tendința de a avea rate mai mici de ICH după tratamentul cu tenecteplasă. Complicațiile hemoragice non-cerebrale au apărut mai puțin frecvent în grupul de tenecteplază, o diferență care a fost și mai evidentă la femeile cu risc ridicat. Astfel, specificitatea crescută de fibrină a tenecteplazei poate induce atât un rezultat mai bun la pacienții tratați târziu, cât și mai puține complicații hemoragice la pacienții cu risc ridicat.

După studiile ASSENT, diferite doze de tenecteplasă au fost utilizate în practica reală și în studiile clinice. În studiul farmaco-invaziv Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarct (STREAM) (vezi capitolul 14), doza de tenecteplază a fost redusă cu 50% la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani, după înrolarea a aproximativ 20% din populația finală de studiu, din cauza unui exces de complicații hemoragice după ICH3 la adulții adaptați la vârsta implementată. doză, nu s-au mai observat ICH la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai mult alocați brațului litic. Această observație sugerează că pacienții adulți mai în vârstă ar putea avea un echilibru mai favorabil între beneficii și riscuri folosind doar o jumătate de doză de tenecteplază; cu toate acestea, recomandări formale ale societății profesionale nu au fost făcute pentru a sprijini acest regim.

Tenecteplază

Tenecteplaza este bioinginerească din alteplază cu mutații în trei locuri (T103, N117, KHRR296-299), ceea ce îi crește timpul de înjumătățire plasmatică (T103, 20 de minute), îmbunătățește legarea fibrinei și specificitatea fibrinei și crește rezistența la PAI-1 (N117 și KHRR96-296). Clearance-ul său mai lent permite administrarea convenabilă într-un singur bolus (vezi Tabelele 15-3 și 15-4). Specificitatea mai mare de fibrină a tenecteplazei este rezultatul

Lanoteplază

Lanoteplaza este de interes istoric, dar și-a încheiat dezvoltarea înainte de a ajunge la utilizare clinică. Lanoteplaza este un mutant de deleție al alteplazei prin ștergerea domeniilor fibronectinei și a factorilor de creștere epidermic și prin mutarea Asn la Gln la restul 117 din domeniul kringle (vezi Tabelele 15-3 și 15-4). Lanoteplaza poate fi administrată sub formă de injecție în bolus unic, cu clearance-ul plasmatic scăzut (30 minute), permițând administrarea.

În studiul nPA intravenos pentru tratamentul infarctului miocard precoce (InTIME)-2, 15.078 de pacienți au fost randomizați într-un raport de 2:1 la lanoteplază cu un singur bolus (120 kU/kg) sau alteplază cu încărcare frontală. Mortalitatea la treizeci de zile a fost echivalentă pentru ambele grupuri (6,75% față de 6,61%).24 Din păcate, rata accidentelor

vasculare cerebrale hemoragice a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu lanoteplază (1,12% față de 0,64% pentru alteplază). Rata crescută de ICH și sângerări minore cu lanoteplază s-a considerat a fi legate de doza relativ mare și specificitatea mai scăzută a fibrinei. Studiul InTIME-2 a evidențiat importanța studiilor de fază II de dimensiuni adecvate pentru selectarea dozei și, de asemenea, a evidențiat rate mai scăzute de sângerare cu doze reduse de heparină intravenoasă, susținând tendința către regimuri de dozare mai scăzută a terapiei anticoagulante în timpul fibrinolizei (vezi capitolul 18).

Fibrinolitici de interes istoric

Stafilokinaza

Stafilokinaza recombinantă are o utilizare limitată în unele țări și este descrisă pe scurt aici pentru a fi completă. Deși stafilokinaza, un agent profibrinolitic bacterian, a fost descoperită în 1908, utilizarea sa clinică în STEMI și-a recăpătat interesul și avântul abia în ultimul deceniu al secolului al XX-lea (vezi Tabelele 15-3 și 15-4). Această întârziere, spre deosebire de absorbția rapidă a streptokinazei, a fost cauzată de prezența activității de neutralizare legată de anticorpi în probele de ser ale subiecților de testat și de sângerare masivă la câinii tratați cu stafilokinază în anii 1960. În retrospectivă, alegerea acestui model animal a fost nefericită, deoarece stafilokinaza nu are specificitatea fibrinei la câini, spre deosebire de alte specii.25

Stafilokinaza are o potență trombolitică mare și este eficientă în dizolvarea trombilor bogați în trombocite și posedă specificitate mare pentru fibrină în plasma umană. În studiul Stafilokinaza recombinantă (STAR), efectele stafilokinazei versus alteplazei cu încărcare frontală și ajustată în funcție de greutate asupra permeabilității arterelor coronare precoce au fost evaluate la 100 de pacienți cu STEMI. Fluxul TIMI-3 la 90 de minute a fost atins la 58% dintre pacienții tratați cu alteplază și la 62% dintre pacienții tratați cu stafilokinază. Stafilokinaza s-a dovedit a fi foarte specifică pentru fibrină, păstrând nivelurile circulante de fibrinogen, plasminogen și a2-antiplasmină, în timp ce alteplaza a provocat o scădere semnificativă a fibrinogenului, plasminogenului și a2-antiplasminei. Deși stafilokinaza de tip sălbatic induce un răspuns cu anticorpi, s-a demonstrat că variantele proiectate cu antigenicitate redusă scad apariția și magnitudinea anticorpilor de inactivare.

Saruplaza

Saruplaza sau prourokinaza este utilizată rar la pacienții cu STEMI, dar nu este aprobată în Europa sau Statele Unite.26 Saruplaza este un activator de plasminogen recombinant de tip urokinază cu un singur lanț, fără imunogenitate. Deși nu este specific pentru fibrină, are un timp de înjumătățire plasmatică de 9 minute. În studiul COMPASS (Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase), 3089 de pacienți au fost randomizați la saruplase sau streptokinază. Mortalitatea la treizeci de zile a fost numeric mai scăzută în grupul saruplase (5,7% față de 6,7% pentru streptokinază). ICH-urile au fost mai mari cu saruplază (0,9% față de 0,3% pentru streptokinază), deși doar un număr limitat de pacienți adulți în vârstă au fost incluși în acest studiu. Într-un alt studiu, studiul BASE (Bolus Administration of

Saruplase in Europe), au fost testate mai multe regimuri de dozare. Deși cea mai mare doză, un bolus dublu de 40/40 mg, a dus la cea mai mare permeabilitate, a avut și cea mai mare rată de complicații.

Amediplasa

Amediplaza este o proteină de fuziune himerică constând din domeniul kringle 2 al t-PA și domeniul catalitic al urokinazei-PA. Este specific fibrinei, neimunogen și poate fi administrat ca un singur bolus. In vitro, pare a fi ceva mai puternic decât prourokinaza sau tenecteplaza. În două studii angiografice (2k2 și 3k2), TIMI flow grad 3 a fost obținut la peste 50% dintre pacienți într-o doză.

de ±1 mg/kg cu un profil de siguranţă bun. Amediplasa nu a fost dezvoltată în continuare după aceste studii inițiale.

UTILIZARE CLINICĂ, INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU TERAPIA FIBRINOLITICĂ

Indicații pentru terapia fibrinolitică

În mod tradițional, pacienții cu dureri toracice tipice cu o durată de până la 12 ore, care prezintă supradenivelări electrocardiografice ale segmentului ST sau presupus un nou bloc de ramură sunt eligibili pentru terapia fibrinolitică. Eficacitatea de lizare a cheagurilor a terapiei fibrinolitice este în mod clar dependentă de timp, funcționând cel mai bine în cheaguri nou formați. În plus, la începutul cursului STEMI, trombul poate fi mai mic și, prin urmare, mai rapid și mai ușor de lizat. În consecință, întârzierile de tratament sunt asociate cu o recuperare mai puțin reușită a segmentului ST după fibrinoliză și conduc la rate mai mari de mortalitate pe termen lung. Deși administrarea agenților fibrinolitici până la 12 ore după apariția simptomelor poate fi benefică din punct de vedere al rezultatului, iar cele mai recente linii directoare ale Asociației Americane de Inimă (AHA)/Colegiului American de Cardiologie (ACC) și Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă această fereastră de timp27-28; fiecare minut în care reperfuzia este amânată va avea ca rezultat inevitabil necroză mai extinsă. S-a constatat că reducerea relativă a mortalității în urma terapiei fibrinolitice este de două ori mai mare la pacienții tratați în decurs de 2 ore față de cei tratați mai târziu.29

Criteriul electrocardiografic obișnuit pentru administrarea terapiei fibrinolitice este de cel puțin 0,1 mV de supradenivelare a segmentului ST în două sau mai multe derivații contigue (vezi capitolul 6). Deoarece mortalitatea este semnificativ mai mare la pacienții cu bloc complet de ramură stângă, administrarea unui agent fibrinolitic este, de asemenea, recomandată la această populație.

Contraindicații la fibrinoliză

Contraindicațiile pentru fibrinoliză sunt în esență măsuri de precauție pentru a evita riscul excesiv de hemoragie (Tabelele 15-5 și 15-6). La acești pacienți, în special cei cu antecedente de accident vascular cerebral sau intervenții chirurgicale majore recente sau

sângerări, PPCI ar trebui luată în considerare chiar și atunci când aceasta ar fi asociată cu o întârziere semnificativă a tratamentului.

Registrele au sugerat că există un dezavantaj de mortalitate la pacienții tratați cu fibrinoliză care au vârsta mai mare de 75 de ani, posibil din cauza unui exces de complicații hemoragice majore. Această mortalitate excesivă ar putea fi, de asemenea, explicată parțial prin selecția negativă, deoarece pacienții adulți mai în vârstă ar fi putut fi mai susceptibili de PPCI. Cu toate acestea, ratele mortalității din aceste studii observaționale sunt în contrast cu constatările din studiile randomizate mari. În studiul Senior Primary Angioplasty in Myocardial Infarct (SENIOR PAMI), PPCI nu s-a dovedit a fi superioară fibrinoliticelor la 481 de pacienți mai în vârstă (>70 de ani). Mai mult, datele din grupul FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) la 3300 de pacienți cu STEMI cu vârsta peste 75 de ani au arătat o reducere semnificativă a mortalității absolute prin terapia fibrinolitică, care a fost chiar mai mare decât cea la pacienții mai tineri (34 de pacienți față de 16 pacienți la 1000 de pacienți randomizati).30 (Figura 15-5). Recent, rezultatele studiilor, inclusiv STREAM și registre, au sugerat că fibrinoliza cu doză redusă ar putea fi o alternativă sigură și eficientă pentru adulții în vârstă. Cu toate acestea, compromisul între siguranță și beneficiul

TABELUL 15-5 Contraindicații pentru fibrinoliză

SNC, sistemul nervos central; CPR, resuscitare cardiopulmonară.

TABELUL 15-6 Pacienți cu risc crescut de hemoragie intracraniană

Istoric de boală cerebrovasculară, inclusiv accident cerebrovascular și atac ischemic tranzitoriu

Vârsta > 75 de ani

Genul feminin

Greutate corporală mică

Hipertensiune arterială sau puls la internare

fibrinoliza redusă într-un cadru contemporan al terapiei antiplachetare duale standard și PCI planificat trebuie abordate prospectiv.

EVALUAREA REPERFUZIEI

Studiile timpurii de eficacitate au folosit o permeabilitate de 60 sau 90 de minute a vasului legat de infarct pe angiografie ca cea mai importantă demonstrație a fibrinolizei de succes. Un grad de flux TIMI mai mic de 3 în artera legată de infarct este asociat cu o recuperare funcțională slabă a ventriculului stâng și cu o mortalitate crescută. Cu toate acestea, angiografia în cel mai bun caz prezintă o imagine instantanee a procesului dinamic de ocluzie coronariană și recanalizare. Reperfuzia tisulară miocardică se corelează mai bine cu

rezultatul decât permeabilitatea arterei coronare epicardice, dar restabilirea fluxului sanguin epicardic nu reflectă în mod adecvat reperfuzia la nivel tisular.31 Restabilirea reperfuziei la nivel tisular poate fi evaluată neinvaziv cu ecocardiografie cu contrast (vezi capitolul 31), imagistica prin rezonanță magnetică sau monitorizare ST-cap. Rezoluția segmentului ST, care reflectă reperfuzia miocardică, s-a dovedit a fi asociată cu o mortalitate mai bună pe termen scurt și lung. În schimb, chiar și la pacienții cu flux TIMI de grad 3 după terapia litică, eșecul de a obține recuperarea precoce a segmentului ST este asociat cu un rezultat mai rău. În practica contemporană și studiile clinice, rezoluția segmentului ST de 50% sau mai mult la 90 de minute după terapia litică este, de asemenea, utilizată pentru a evalua reperfuzia timpurie a succesului. O PCI de salvare ar trebui luată în considerare în cazul semnelor de reperfuzie eșuată, cum ar fi rezoluția insuficientă a segmentului ST, precum și instabilitatea hemodinamică sau electrică sau durerea toracică continuă (vezi capitolul 14). În schimb, angiografia și PCI trebuie planificate numai între 3 și 24 de ore după terapia litică cu succes pentru a evita complicațiile trombotice periprocedurale.

Terapii concomitente

Deoarece formarea și liza unui tromb coronarian rezultă dintr-o interacțiune complexă a diferitelor căi care implică trombocitele și sistemul de coagulare, utilizarea suplimentară a agenților care vizează fiecare dintre aceste componente separate dincolo de terapia litică optimizează potențial liza cheagurilor și previne reocluzia. Un dezavantaj major al terapiei fibrinolitice este efectul secundar procoagulant cauzat de generarea crescută de trombine. Prin urmare, o inhibare mai bună și mai sigură a trombinei și a trombocitelor îmbunătățește eficacitatea fibrinolizei. Utilizarea anticoagulantelor și a terapiei antiplachetare este descrisă în detaliu în Capitolul 18 și, respectiv, Capitolul 19 și este discutată pe scurt aici.

Anticoagulare cu fibrinoliză

Heparină nefracționată

Heparina nefracționată intravenoasă (HNF) a fost o terapie antitrombotică adjuvantă standard cu fibrinolitice specifice fibrinei încă de la primul studiu GUSTO. UFH nu îmbunătățește neapărat ratele de permeabilitate timpurie, dar îmbunătățește ratele de permeabilitate în momente ulterioare prin prevenirea retrombozei. Au fost necesare mai multe studii mari și peste un deceniu pentru a stabili cel mai optim regim de dozare a HNF, echilibrând riscul de sângerare versus tromboză. Giugliano și colegii au analizat diferite scheme de dozare a heparinei și regimuri de monitorizare în mai multe studii.32 În trei dintre aceste studii (TIMI 9, GUSTO II și TIMI 10B), dozele de heparină au fost reduse pe parcursul studiului, ducând la rate mai scăzute ale ICH. Schema actuală de dozare recomandată care a fost utilizată în studiul ASSENT-3 include, de asemenea, o măsurare precoce a timpului de tromboplastină parțială activată după 3 ore.33

Utilizarea UFH are dezavantaje semnificative. Nivelul anticoagulării cu HNF este foarte variabil la pacienți din cauza biodisponibilității scăzute și a clearance-ului variabil, necesitând monitorizarea frecventă a timpului parțial de trombină activat. UFH este, de

asemenea, relativ ineficientă în inhibarea trombinei asociate cheagurilor și a factorului X și nu reduce generarea de trombine asociată cu fibrinoliză. Aceste proprietăți pot duce la activarea prin rebound a cascadei de coagulare după încetarea unei perfuzii, crescând riscul de reocluzie (vezi capitolul 23). UFH a fost în mare parte înlocuită cu heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) ca adjuvant la terapia litică.

Heparine și pentazaharide cu greutate moleculară mică

HBPM are mai multe avantaje față de HNF convenționale, inclusiv biodisponibilitate mai mare, rezistență mai bună la inhibarea de către trombocitele activate și o incidență mai scăzută a trombocitopeniei induse de heparină. De asemenea, un raport anti-Xa:IIa mai bun decât cel al UFH promovează mai eficient inhibarea generării de trombine. HBPM sunt mult mai ușor de administrat și au un răspuns anticoagulant mai stabil și mai predictibil, care elimină necesitatea monitorizării parțiale activate a timpului de trombină. Administrarea subcutanată și un timp de înjumătățire mai lung facilitează semnificativ administrarea prespitalicească și în spital în comparație cu HNF.

Studiile au arătat o reducere a ratelor de reinfarct și creșterea permeabilității târzii cu utilizarea HBPM în sindroamele coronariene acute. În comparație cu HNF, ratele de permeabilitate după administrarea de alteplază au avut tendința de a fi mai mari cu dalteparină sau enoxaparină în studiile ASSENT PLUS și HART II (Heparin Aspirin Reperfusion Trial II). În cadrul întregului studiu TIMI (enoxaparină și tenecteplasă cu sau fără inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa ca strategie de reperfuzie în supradenivelarea ST MI-Tromboliza în infarctul miocardic) 23, enoxaparina plus tenecteplază cu doză completă au atins debite similare TIMI 3 3 plus UplaseH, comparativ cu 1060 minute F plus 340 minute.

În studiul ASSENT-3, enoxaparina (bolus intravenos de 30 mg urmat de 1 mg/kg imediat și la fiecare 12 ore subcutanat timp de 7 zile) a fost comparată cu HNF în combinație cu tenecteplază.33 Enoxaparina a redus semnificativ riscul de complicații ischemice la 30 de zile (vezi Figura 15-3). Enoxaparina în combinație cu tenecteplază a fost, de asemenea, evaluată în mediul prespitalicesc în studiul ASSENT-3 PLUS. S-a observat o reducere nesemnificativă a complicațiilor ischemice cu enoxaparină, în detrimentul creșterii ICH la pacienții adulți în vârstă. Cu toate acestea, prin utilizarea unei doze ajustate în funcție de vârstă (fără bolus și 75% din doza de întreținere), enoxaparina a crescut în continuare riscul de sângerare majoră cu 50%, dar nu și riscul de ICH după terapia fibrinolitică, în timp ce a redus riscul de complicații ischemice în enoxaparină și reperfuzie de tromboliză pentru infarct miocardic acut. Studiul infarctului miocardic (ExTRACT- TIMI)-25. Două meta-analize ale studiilor care au comparat HBPM cu HNF au confirmat că HBPM a redus riscul de deces și reinfarct, dar au fost asociate cu un risc mai mare de complicații hemoragice majore (odds ratio, 1,45,95% CI, 1,24 la 1,91). UFH (recomandare clasa IA).27-28

Fondaparinux, o pentazaharidă sintetică, este un inhibitor selectiv al factorului Xa dependent de antitrombină. Ca și în cazul HBPM, fondaparinuxul este mai puțin variabil din punct de vedere biologic și nu necesită monitorizarea efectului său anticoagulant. În studiul Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS)-6, fondaparinux a fost

comparat cu HNF sau placebo la 12.092 de pacienți cu STEMI.37 Terapia litică a fost utilizată la 45% dintre pacienți (n = 5436), dintre care majoritatea au primit un agent non-fibrin-specific. La acești pacienți, fondaparinux a fost asociat cu un risc semnificativ mai mic de deces sau IM cu 21% comparativ cu heparina standard sau placebo. În plus, riscul de sângerare, inclusiv ICH, a fost considerabil mai scăzut cu fondaparinux, indiferent de tipul de agent fibrinolitic. Ghidurile recomandă fondaparinux ca terapie adjuvantă pentru toate fibrinoliticele (AHA/ ACC, clasa IB) sau numai pentru streptokinaze (ESC, clasa IIaA).27,28

Inhibitori direcți de trombină

Spre deosebire de HNF, care inhibă doar trombina în fază fluidă, inhibitorii direcți ai trombinei inhibă atât trombina legată de fibrină, cât și trombina circulantă. Deoarece trombina inactivată inadecvat la locul trombului este parțial responsabilă pentru efectul secundar procoagulant al fibrinolizei, inhibarea directă a trombinei ar putea reduce apariția complicațiilor ischemice după reperfuzie. Inhibitorii de trombină, cum ar fi hirudina sau bivalirudina, par să interacționeze favorabil doar cu streptokinaza, nu cu alteplaza. În studiul HERO-2 (Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion), 17.073 de pacienți cu STEMI au fost randomizați la streptokinază și HNF sau streptokinază și bivalirudină.38 Mortalitatea la 30 de zile nu a fost diferită între ambele regimuri, deși rata reinfarctului în 96 de ore sugerează că inhibarea precoce a bivalirudinei a fost semnificativ mai scăzută și mai eficientă în grupul de bivalirudină. trombina poate preveni reocluzia. Cu toate acestea, complicațiile hemoragice ușoare până la moderate au fost mai mari în grupul cu bivalirudină. Inhibitorii direcți ai trombinei și factorului Xa nu au fost studiați cu agenți specifici fibrinei.

Agenți antiplachetari cu fibrinoliză

În studiul istoric ISIS-2, aspirina a fost în mod clar benefică atunci când este administrată pacienților cu STEMI. În plus, reinfarctul

rata a fost mai mică decât atunci când streptokinaza a fost utilizată singură. De atunci, aspirina a fost terapia standard cu fibrinoliză.

Antagoniști ai receptorilor de adenozin difosfat

În ciuda utilizării aspirinei la pacienții tratați cu litice, reocluzia și reinfarctul după reperfuzia farmacologică reușită continuă să fie o problemă, mai ales atunci când o ICP planificată devreme (3 până la 24 de ore) nu este posibilă. Studiul CLARITY (Clopidogrel as Adjuctive Reperfusion Therapy) a examinat dacă clopidogrelul, un inhibitor al receptorului P2Y12 (300 mg bolus urmat de 75 mg/zi), a fost asociat cu rate mai mari de permeabilitate a arterelor asociate infarctului la pacienții tratați cu un agent fibrinolitic și apariția ameliorării ratei clopidogrelului39. reocluzie mai degrabă decât prin facilitarea reperfuziei

precoce (Figura 15-6). La urmărirea angiografică la cel puțin 2 zile după terapia fibrinolitică, clopidogrelul a fost asociat cu rate semnificativ mai bune de permeabilitate în CLARITY. Nu a fost observat un risc crescut de complicații hemoragice, inclusiv ICH, cu clopidogrel. Cu toate acestea, deoarece nu au fost incluși pacienți cu vârsta mai mare de 75 de ani în CLARITY, rămâne incert dacă terapia antiplachetă dublă în avans este sigură la adulții în vârstă tratați cu terapie litică. În practica contemporană, majoritatea pacienților tratați cu litic primesc angiografie coronariană precoce (vezi capitolul 14). Când se utilizează fibrinoliză la pacienții care nu pot fi supuși PCI primară, dar care au încă acces la facilitățile PCI într-o rețea STEMI, pare a fi rezonabil să încărcați clopidogrel în avans, în momentul începerii terapiei litice și să nu așteptați până la intervenție. Beneficiul clopidogrelului în CLARITY pare să fie indiferent de inhibitorii suplimentari ai glicoproteinei (GP) IIb/IIIa administrați în momentul PCI, sugerând că începerea clopidogrelului în avans în momentul fibrinolizei ar putea reduce nevoia de agenți antitrombotici suplimentari la momentul salvarii sau planificarea PCI precoce. În studiul ASSENT-4 PCI, clopidogrelul a fost inițiat numai pe protocol atunci când a fost considerată necesară o ICP; întârzierea administrării clopidogrelului ar fi putut fi unul dintre motivele pentru care rata de permeabilitate cu tenecteplază a fost mai mică decât era de așteptat. În schimb, în studiul STREAM, comparând fibrinoliza cu PCI de salvare sau planificată versus PCI primară la pacienții care nu au putut fi supuși PPCI în 60 de minute, a fost administrată în avans o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel, urmată de o doză zilnică de 75 mg. În cele din urmă; ambele strategii păreau a fi similare din punct de vedere al rezultatelor.23,40

Un studiu mecanic recent a sugerat că două treimi dintre pacienți au încă o reactivitate trombocitară reziduală inacceptabil de mare după clopidogrel și fibrinoliză, atunci când sunt măsurate la 3 până la 48 de ore după inițiere, dar înainte de angiografia planificată sau PCI.41 Trecerea la ticagrelor față de reîncărcare cu 600 mg de clopidogrel a fost asociată cu o rată semnificativ mai mică de reactivitate a clopidogrelului. Eficacitatea și siguranța trecerii la ticagrelor sau la ticagrelor inițial cu fibrinoliză nu au fost evaluate în studii clinice de dimensiuni adecvate. În plus, nu există date privind eficacitatea sau siguranța prasugrelului administrat acut împreună cu fibrinoliză. Cu toate acestea, dovezile anecdotice sugerează că clopidogrelul poate fi schimbat în siguranță la prasugrel în momentul PCI la pacienții selectați tratați cu litice.42

Antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa

Adăugarea inhibitorilor GP IIb/IIIa la regimurile fibrinolitice s-a considerat mult timp că depășește unele dintre dezavantajele terapiei fibrinolitice. Combinația dintre un litic în jumătate de doză și un inhibitor GP IIb/IIIa a demonstrat că induce mai puțină activare sistemică a plasminogenului și că inversează efectul de activare a trombocitelor al medicamentelor fibrinolitice, ceea ce a dus la o reducere a trombului evident angiografic. Eficacitatea și siguranța abciximabului în asociere cu fibrinoliză în doză redusă au fost evaluate în GUSTO-V și ASSENT-3.33'43 Luate împreună, terapia combinată cu fibrinoliză și abciximab a dus la o reducere a complicațiilor ischemice după IM acut, dar acest beneficiu a fost clar compensat de un risc crescut de complicații la adulți mai în vârstă, în special la

adulții în vârstă. În consecință, abciximabul nu este utilizat în mod obișnuit cu terapiile fibrinolitice.

FIBRINOLIZA PRESPITALIALĂ

Timpul pierdut între apariția simptomelor și inițierea tratamentului rămâne un factor crucial la întârzierea tratamentului în STEMI și ar putea fi deosebit de problematic în regiunile rurale sau slab locuite. Deoarece ratele mortalității în studiile randomizate fibrinolitice sunt în mod constant mai mici atunci când pacienții sunt tratați în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor, tratamentul prespitalicesc este o abordare atractivă pentru a îmbunătăți reperfuzia precoce și rezultatul cu fibrinoliză. Comoditatea administrării unui singur agent fibrinolitic în bolus (de exemplu, tenecteplază) împreună cu o doză simplă de enoxaparină a facilitat, fără îndoială, protocoalele de reperfuzie prespitalicească. Această combinație a fost investigată în mediul prespitalicesc în studiul ASSENT-3 PLUS. Inițierea agentului litic în ambulanță mai degrabă decât în camera de urgență a dus la un câștig de timp de 47 de minute, crescând semnificativ fracția de pacienți tratați în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor de la 29% în ASSENT-3 la 52% în ASSENT-3 PLUS. Acești pacienți au avut o rată de mortalitate mai mică decât cei care au fost tratați la mai mult de 2 ore de la debutul simptomelor. O meta-analiză a confirmat că timpul câștigat cu tratamentul prespitalicesc a dus la o reducere semnificativă a mortalității cu 17% în comparație cu fibrinoliza intraspitalicească.44 Întrebarea dacă fibrinoliza prespitalicească se compară favorabil cu transportul la un centru cu facilități de intervenție pentru PPCI a fost abordată în CAPTIM (Compararea angioplastiei și tromboliza prespitalicească). să fie superioară fibrinoliza prespitalicească în ceea ce privește rezultatul, chiar și la o urmărire de 5 ani. Cu toate acestea, PCI de salvare după liză a fost frecventă, iar acest lucru ar fi putut contribui la rezultatele favorabile în grupul prespitalicesc. Un raport de la Registrul Francez privind infarctul miocardic cu supradenivelare a ST (FAST-MI) a arătat că rezultatul pe 5 ani cu fibrinoliză prespitalicească într-un cadru farmaco-invaziv contemporan a fost asociat cu rezultate excelente, în comparație cu cele după PPCI. cu condiția ca doza de tenecteplază să fie redusă la jumătate la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.23

REZUMAT

În ciuda beneficiului dovedit și a utilizării în creștere a PPCI la nivel mondial, fibrinoliza rămâne relevantă ca opțiune de tratament pentru pacienții cu STEMI. Îmbunătățește semnificativ rezultatul și este terapia de reperfuzie preferată în absența instalațiilor PCI sau când nu este posibilă o PPCI în timp util. Pentru mulți pacienți cu STEMI, în special în zonele rurale sau îndepărtate, este adesea singura opțiune de reperfuzie imediată. În mod ideal, fibrinoliza cu un singur bolus este începută în cadru prespitalicesc în cadrul rețelelor STEMI stabilite, este însoțită de enoxaparină și clopidogrel în absența contraindicațiilor și este urmată de un tratament invaziv precoce (vezi capitolul 14). Doza optimă de tenecteplasă la vârstnici încă trebuie evaluată prospectiv, dar echilibrul favorabil dintre beneficiu și riscul de sângerare din studii recente sugerează că o jumătate de bolus ar putea fi regimul preferat în această populație.

Referințe clasice

DeWood MA, şi colab.: Prevalenţa ocluziei coronariene totale în primele ore ale infarctului miocardic transmural, N Engl J Med 303:897, 1980.

Eficacitatea tratamentului trombolitic intravenos în infarctul miocardic acut: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI), Lancet 1:397, 1986.

Fletcher A, şi colab.: Tratamentul pacienţilor care suferă de infarct miocardic precoce cu terapie masivă şi prelungită cu streptokinază, Trans Assoc Am Physicians 71:287-296, 1958.

Herrick JB: articol de referință (JAMA 1912). Caracteristicile clinice ale obstrucției bruște a arterelor coronare. De James B. Herrick, JAMA 250:1757, 1983.

Kagan A, Livsic AM, Sternby N, Vihert AM: Tromboza arterei coronare și atacul acut al bolii coronariene, Lancet 2:1199, 1968.

Markis JE, şi colab.: Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarct, N Engl J Med 305:777, 1981.

Referințe

Van de Werf FJ, Topol EJ, Sobel BE: Impactul terapiei fibrinolitice pentru infarctul miocardic acut cu denivelarea segmentului ST, J Thromb Haemost 7:14, 2009.

la. Streptokinaza în infarctul miocardic recent: un studiu multicentric controlat. Grupul de lucru european, Br Med J 3:325-331, 1975.

lb. Kennedy JW, et al.: The western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarct: a 12-month follow-up report, N Engl J Med 312:1073-1078, 1985.

Yusuf S, și colab.: Terapia fibrinolitică intravenoasă și intracoronariană în infarctul miocardic acut: prezentare generală a rezultatelor privind mortalitatea, reinfarctul și efectele secundare din 33 de studii randomizate controlate, Eur Heart J 6:556, 1985.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Angioplastia primară versus terapia trombolitică intravenoasă pentru infarctul miocardic acut: o revizuire cantitativă a 23 de studii randomizate, Lancet 361:13, 2003.

Bueno H, et al.: Oportunități de îmbunătățire a terapiei anti-trombotice și alte strategii pentru managementul sindroamelor coronariene acute: perspective de la EPIOR, un studiu internațional al modelelor de practică curentă, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 5:3-12, 2016.

Kristensen SD, et al.: Terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare ST 2010/2011: starea curentă în 37 de țări ESC, Eur Heart J 35:1957, 2014.

Halvorsen S: Tratamentul STEMI în zone îndepărtate de centrele PCI primare, EuroIntervention (8 Suppl P)P44, 2012.

Pinto DS și colab.: Beneficiul transferului pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea segmentului ST pentru intervenția coronariană percutanată, comparativ cu administrarea de scăderi fibrinolitice la fața locului pe măsură ce întârzierile cresc/perspectivă clinică, Circulation 124:2512, 2011.

Vora AN, et al.: Utilizarea fibrinolizei în rândul pacienților care necesită transfer interspital pentru îngrijirea infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST: un raport de la Registrul național de date cardiovasculare din SUA, JAMA Internal Medicine 175:207, 2015.

Claeys MJ, et al.: Diferențele contemporane de mortalitate între intervenția coronariană percutanată primară și tromboliza în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, Arch Intern Med 171:544, 2011.

Boscarelli D, et al.: Tromboliza intracoronariană la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST care se prezintă cu tromb intraluminal masiv și aspirație eșuată, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 3:229, 2014.

Henry TD, Jacobs AK, Granger CB: Sisteme regionale de îngrijire pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: salvează vieți? Am Heart J 166:389, 2013.

Collen D, et al.: Analiza coagulării și fibrinolizei în timpul perfuziei intravenoase de activator de plasminogen de tip țesut uman recombinant la pacienții cu infarct miocardic acut, Circulation 73:511, 1986.

Van de Werf F, și colab.: Tromboliza coronariană cu activator de plasminogen de tip țesut uman administrat intravenos produs prin tehnologia ADN recombinant, Circulation 69:605, 1984.

ISIS-3: o comparație randomizată a streptokinazei vs activator tisular al plasminogenului vs anistreplază și a aspirinei plus heparină vs aspirină singură între 41.299 de cazuri de infarct miocardic acut suspectat. Grupul de colaborare ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival), Lancet 339:753, 1992.

GISSI-2: un studiu factorial randomizat de alteplază versus streptokinază și heparină versus nicio heparină la 12490 de pacienți cu infarct miocardic acut. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico, Lancet 336:65, 1990.

Un studiu internațional randomizat care compară patru strategii trombolitice pentru infarctul miocardic acut. Investigatorii GUSTO, N Engl J Med 329:673, 1993.

Efectele activatorului de plasminogen tisular, streptokinazei sau ambelor asupra permeabilității arterelor coronare, funcției ventriculare și supraviețuirea după infarctul miocardic acut. The GUSTO Angiography Investigators, N Engl J Med 329:1615, 1993.

Reiner JS, et al.: Angiografia precoce nu poate prezice reocluzia coronariană posttrombolitică: observații din studiul angiografic GUSTO. Utilizarea globală a streptokinazei și t-PA pentru arterele coronare ocluse, J Am Coll Cardiol 24:1439, 1994.

Simes RJ, et al.: Legătura dintre substudiul angiografic și rezultatele mortalității într-un studiu randomizat mare de reperfuzie miocardică. Importanța reperfuziei precoce și complete a arterei infarctului. GUSTO-I Investigators, Circulation 91:1923, 1995.

Schroder R, et al.: Amploarea rezoluției precoce a supradenivelării segmentului ST: un predictor puternic al rezultatului la pacienții cu infarct miocardic acut și o măsură sensibilă pentru a compara regimurile trombolitice. Un substudiu al studiului International Joint Efficacy Comparison of Thrombolitics (INJECT), J Am Coll Cardiol 26:1657, 1995.

O comparație a reteplazei cu alteplază pentru infarctul miocardic acut: The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators, N Engl J Med 337:1118, 1997.

Evaluarea siguranței și eficacității unui noi cercetători trombolitici: tenecteplaza cu un singur bolus în comparație cu alteplaza încărcată frontal în infarctul miocardic acut: studiul randomizat dublu-orb ASSENT-2, Lancet 354:716, 1999.

Sinnaeve PR și colab.: Pacienți cu STEMI randomizati la o strategie farmaco-invazivă sau PCI primară: Urmărirea mortalității STREAM la 1 an, Circulation 130:1139, 2014.

Investigatorii InTime II: NPA intravenos pentru tratamentul miocardului infarct precoce; InTIME-II, o comparație dublu-orb a lanoteplazei cu un singur bolus față de alteplază accelerată pentru tratamentul pacienților cu infarct miocardic acut, Eur Heart J 21:2005, 2000.

Collen D și colab.: Variante de stafilokinază recombinantă cu imunoreactivitate modificată. III: Variabilitatea speciei a modelelor de legare a anticorpilor, Circulation 95:455, 1997.

Han YL, et al.: Eficacitatea și siguranța terapiei farmacoinvazive cu prourokinază pentru pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST cu întârziere prelungită legată de intervenția coronariană percutanată, Cardiovascular Therapeutics 31:285, 2013.

O'Gara PT, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Circulation 127:e362, 2013.

Steg PG și colab.: Ghidurile ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții cu supradenivelare a segmentului ST, Eur Heart J 33:2569, 2012.

Boersma E, și colab.: Tratamentul trombolitic precoce în infarctul miocardic acut: reevaluarea orei de aur, Lancet 348:771, 1996.

White HD: Terapia trombolitică la vârstnici, Lancet 356:2028, 2000.

Ross AM și colab.: Beneficiul extins de mortalitate al reperfuziei postinfarctului precoce. GUSTO-I Investigatori angiografici. Utilizarea globală a streptokinazei și a activatorului de plasminogen tisular pentru ocluzie a arterelor coronare Trial, Circulation 97:1549, 1998.

Giugliano RP, et al.: Heparina cu doză mai mică cu fibrinoliză este asociată cu rate mai scăzute de hemoragie intracraniană, Am Heart J 141:742, 2001.

Evaluarea siguranței și eficacității unui nou regim trombolitic (ASSENT)-3 Investigatori: Eficacitatea și siguranța tenecteplazei în combinație cu enoxaparină, abciximab sau heparină nefracționată: studiul randomizat ASSENT-3 în infarctul miocardic acut, Lancet 358:6015.

Antman EM, et al.: Enoxaparin as adjuctive antithrombin therapy for ST-deviation myocardial infarct: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI) 23 Trial, Circulation 105:1642, 2002.

Eikelboom JW, și colab.: Heparină nefracționată și cu greutate moleculară mică ca adjuvant la tromboliza la pacienții tratați cu aspirină cu infarct miocardic acut cu denivelare ST: o meta-analiză a studiilor randomizate, Circulation 112:3855, 2005.

Murphy SA și colab.: Eficacitatea și siguranța heparinei enoxaparine cu greutate moleculară mică în comparație cu heparina nefracționată în spectrul sindromului coronarian acut: o meta-analiză, Eur Heart J 28:2077, 2007.

Yusuf S, și colab.: Efectele fondaparinuxului asupra mortalității și reinfarctului la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiul randomizat OASIS-6, JAMA 295:1519, 2006.

White H: anticoagularea specifică trombinei cu bivalirudină versus heparină la pacienții care primesc terapie fibrinolitică pentru infarctul miocardic acut: studiul randomizat HERO-2, Lancet 358:1855, 2001.

Sabatine MS, și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirina și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, N Engl J Med 352:1179, 2005.

Armstrong PW, et al.: Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarct, N Engl J Med 368(15):1379, 2013.

Alexopoulos D, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel în doză mare la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST cu reactivitate plachetară mare după fibrinoliză, J Thromb Thrombolysis 40:261, 2015.

Almendro-Delia M, și colab.: Siguranța și eficacitatea comutării clopidogrel-prasugrel în spital la pacienții cu sindrom coronarian acut: o analiză din „lumea reală”, J Thromb Thrombolysis 39:499, 2015.

Topol EJ: Terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut cu terapie fibrinolitică sau terapie fibrinolitică combinată redusă și inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa: studiul randomizat GUSTO V, Lancet 357:1905, 2001.

Morrison LJ, și colab.: Mortalitatea și tromboliza prespitalicească pentru infarctul miocardic acut: O meta-analiză, JAMA 283:2686, 2000.

Bonnefoy E, și colab.: Angioplastia primară versus fibrinoliza prespitalicească în infarctul miocardic acut: un studiu randomizat, Lancet 360:825, 2002.

Danchin N, și colab.: Cinci ani de supraviețuire la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST conform modalităților de terapie de reperfuzie: Registrul francez privind infarctul miocardic acut cu supradenivelare și fără supradenivelare ST (FAST-Mi) 2005 Cohorta, Circulation 129:20129, 216429.

Revascularizarea în sindromul coronarian acut fără supradenivelare: pentru cine, când și cum?

Stefan James, Daniel Lindholm și Christoph Varenhorst

INTRODUCERE

Un sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST (SCA-NSTE) este cauzat de o stenoză severă care limitează fluxul sau de o obstrucție trombotică acută a unei artere coronare (vezi capitolul 13). În majoritatea absolută a cazurilor, nivelurile markerilor miocardici sunt, de asemenea, crescute, indicând leziuni miocardice legate de obstrucția trombotică la locul leziunii coronariene vinovate, precum și de embolizarea în aval a materialului trombotic din leziune. Componenta trombotică a bolii poate fi influențată de tratamentul cu agenți anticoagulanți și antiplachetari (vezi capitolul 18 și capitolul 19). Cel mai adesea, totuși, rămân una sau mai multe stenoze coronariene severe, cu risc crescut în consecință de evenimente recurente în timpul sau după întreruperea tratamentului antitrombotic intens inițial. Intervenția pentru îmbunătățirea fluxului coronarian este rațiunea utilizării precoce a angiografiei coronariene și a revascularizării.1

Eliminarea sau bypassul leziunilor limitatoare de flux prin intervenția coronariană percutanată (PCI) sau bypass coronarian (CABG) completează terapia medicală pentru stabilizarea rapidă, inițială și pe termen lung, a stării pacientului.2 Beneficiile și riscurile sunt legate nu numai de caracteristicile leziunii, ci și de caracteristicile pacientului care afectează progresia trombozei și riscul acestor complicații în cadrul procedurii trombozei. (vezi capitolul 17). Stratificarea timpurie a riscului (vezi capitolul 11) este importantă pentru a identifica pacienții cu risc ridicat imediat și pe termen lung de deces și evenimente cardiovasculare, la care o strategie invazivă precoce cu terapie medicală adjuvantă poate reduce acest risc.1-2.

ANGIOGRAFIE CORONARĂ

Angiografia coronariană invazivă, urmată de revascularizare coronariană, este efectuată la majoritatea pacienților internați cu NSTE-ACS în regiuni geografice cu sisteme de sănătate bine dezvoltate. Decizia pentru o strategie invazivă ar trebui să cântărească cu atenție riscurile diagnosticului invaziv și beneficiile potențiale. Decizia de a proceda la revascularizarea coronariană, odată ce anatomia este definită prin angiografie, ține cont de riscul în termeni de morbiditate și mortalitate asociat cu procedura propusă (PCI sau CABG) și beneficiile în ceea ce privește prognosticul pe termen scurt și lung, ameliorarea simptomelor, calitatea vieții și durata spitalizării.

În marea majoritate a cazurilor, angiografia coronariană permite clinicienilor să realizeze următoarele:

Confirmați diagnosticul de SCA legat de boala coronariană epicardică obstructivă (CAD) (sau excludeți CAD epicardică ca origine a durerii toracice).

Ghidați tratamentul antitrombotic ulterior sau evitați expunerea inutilă la agenți antitrombotici.

Identificați leziunile vinovate.

Stabiliți o indicație pentru revascularizarea coronariană și evaluați adecvarea anatomiei coronariene pentru PCI și CABG.

Stratificați riscul pacientului pe termen scurt și lung.

Modelele angiografice ale CAD la pacienții cu NSTE-ACS sunt diverse, variind de la un aspect normal al arterelor coronare epicardice până la un arbore coronarian grav și difuz bolnav. La pacienții cu diagnostic clinic de SCA, aproximativ 10% vor avea boală a arterei principale stângi, 25% vor avea boală cu trei vase, 25% vor avea boală cu două vase, 25% vor avea boală cu un singur vas și 15% nu vor avea CAD semnificativ la angiografia coronariană. Indicatorii de risc cum ar fi vârsta, sexul masculin, diabetul zaharat, infarct miocardic (IM) anterior, angina pectorală severă anterioară, disfuncția renală, disfuncția ventriculară stângă (manifestată ca peptidă natriuretică de tip B crescută), depresia segmentului ST, troponinele crescute, factorul de diferențiere de creștere crescut 15 (GDF15), riscul mai mare de răspuns la testul multivasal și stresul sunt asociate cu un răspuns la stres mai mare. sau boala coronariană principală stângă (vezi capitolul 11).3 Cu toate acestea, corelațiile dintre extinderea CAD și acești indicatori de risc sunt destul de slabe.

Identificarea Leziunii Vinovate

La pacienții cu NSTE-ACS, este important să se încerce identificarea leziunii vinovate pe angiografie. Astfel de leziuni sunt în mod obișnuit văzute ca defecte de umplere intraluminală, în concordanță cu trombul, ulcerația plăcii, neregularitatea plăcii, disecția sau

debitul afectat. Mai multe plăci vulnerabile pot coexista, mai ales sub formă de fibroaterom subțire, în arborele coronarian al unui pacient cu nStE-ACS (vezi capitolul 3). Aproape o pătrime dintre pacienții cu NSTE-ACS prezintă o arteră coronară oclusă acută; iar două treimi din ocluzii sunt deja colateralizate în momentul examinării angiografice. În consecință, diferențierea între o ocluzie acută sau subacută și o ocluzie cronică poate fi uneori dificilă, iar identificarea leziunii vinovate bazată exclusiv pe constatările angiografice poate să nu fie posibilă.

MANAGEMENT INVAZIV DE RUTINĂ VERSUS SELECTIV INVAZIV

Mai multe studii clinice și meta-analize4-5 au comparat un management invaziv de rutină versus un management invaziv selectiv

strategie la pacienţii cu NSTE-ACS. În comparaţie cu o strategie invazivă selectivă, o strategie invazivă de rutină îmbunătățește rezultatele clinice și reduce ratele de SCA recurent, rehospitalizări ulterioare și revascularizare (Figura 16-1A-C). fie PCI cu stentare de rutină sau CABG. Toate cele trei studii au demonstrat o reducere a compusului de deces, IM și angină severă recurentă, cu o strategie invazivă de rutină în comparaţie cu un tratament în primul rând conservator (invaziv selectiv). Deși pentru FRISC-2 și TACTICS-TIMI 18 a fost observat un pericol precoce cu mai multe IM legate de procedură în timpul spitalizării, s-a observat o reducere a decesului și a IM pe termen mediu la evaluarea de urmărire la 6 luni. În urmărirea pe termen lung care se extinde la 5 ani, alte beneficii

Nu. în pericol

Invaziv 1222 1095

conservator 1235 1061

1065 940 910

1017 887 854

876

832

Revascularizarea în sindromul coronarian acut fără supradenivelare: pentru cine, când și cum?

Nu. la risc. Conservator invaziv

C

895

915

827

838

808

808

783

782

705

683

446

498

Nr. la risc Invaziv precoce Invaziv selectiv

D

604

596

565

556

540

529

176

195

FIGURA 16-1 Rezultatul pe termen lung al celor patru studii randomizate mari prospective în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST. A, Rezultatul pe cinci ani pentru obiectivul principal - deces sau infarct miocardic - în studiul FRISC-2. B, Rezultatul la șase luni pentru obiectivul principal - deces, infarct miocardic și reinterne pentru sindrom coronarian acut - pentru studiul TACTICS-TIMI 18. C, Rezultatul mediu pe 5 ani pentru obiectivul final compus de deces, infarct miocardic în studiul RITA-3. D, Rezultatul mediu pe 3 ani pentru obiectivul final compus de deces și infarct miocardic spontan în studiul ICTUS. (A, De la Lagerqvist B, Husted S,

Kontny F și colab.: Rezultatele de 5 ani în studiul randomizat FRISC-II ale unei strategii invazive versus o strategie non-invazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: un studiu de urmărire. Lancet 368:998-10064, CP, 200064. Demopoulos LA, și colab. Comparația strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban N Engl J Med 344:1879-1887, 2001. C, De la Fox KA, Poole-Wilson Pye, Strategia de intervenție și colab. sindrom coronarian acut fără supradenivelare a ST: studiu randomizat The British Heart Foundation RITA 3 Lancet 366:914-920, 2005. D, De la Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, și colab. troponina T (procesul ICTUS): Un studiu de urmărire Lancet 369:827-835, 2007.)

a inclus o reducere persistentă a compusului de deces și IM și o tendință către o supraviețuire globală îmbunătățită (vezi Figura 16-1A-C).

În mod oarecum surprinzător, studiul ICTUS, realizat pe o populație de pacienți cu SCA-NSTE troponin-pozitiv, nu a demonstrat niciun avantaj cu o abordare invazivă precoce față de o abordare mai selectivă cu revascularizare numai la cei cu ischemie în repaus sau efort (vezi Figura 16-1D). Cu toate acestea, rezultatul diferit în acest studiu în comparație cu cel din celelalte două este probabil explicat printr-o încrucișare substanțială de 44% dintre pacienții cărora li se administrează tratament neinvaziv cu o intervenție invazivă.

Pe parcursul studiilor multiple de management precoce invaziv versus conservator, proporția de pacienți supuși revascularizării în diferitele studii a variat semnificativ. În unele studii, mai puțin de 50% dintre pacienții din brațul invaziv au suferit proceduri de revascularizare precoce, comparativ cu o rată de revascularizare precoce de 35% până la 45% în brațul neinvaziv (Figura 16-2). În consecință, capacitatea de a demonstra un beneficiu al mortalității cu revascularizarea de rutină poate depinde de diferența în rata de revascularizare între brațele randomizate (Figura 16-3).

În plus, adevăratul beneficiu al unui tratament invaziv de rutină demonstrat în studii este probabil subestimat - nu numai pentru că revascularizarea a fost permisă atunci când pacienții s-au deteriorat în timpul tratamentului medical (încrucișat), ci și pentru că studiile i-au exclus pe cei cu caracteristici cu risc foarte ridicat și nu au inclus pacienți consecutivi. Când studiul ICTUS a început să înroleze pacienți, disponibilitatea rezultatelor din studiile anterioare ar fi putut crește probabilitatea excluderii pacienților cu risc ridicat din studiu, trimițându-i direct la tratament invaziv.

Meta-analize

Prima meta-analiză, de către Mehta și colegii săi, a raportat un beneficiu general al tratamentului invaziv de rutină, cu reduceri ale compoziției de deces și IM și numai în IM (Tabelul 16-1). A existat, totuși, un risc precoce (în spital) de evenimente ischemice la pacienții din grupul de tratament invaziv de rutină. În perioada de înscriere în studiile incluse în această meta-analiză (1994 până în 2005), s-au schimbat câteva aspecte ale

managementului pacienților cu NSTE-ACS, inclusiv utilizarea de tienopiridine și inhibitori ai glicoproteinei GPIIb/IIIa, precum și evoluția tehnologiei intervenționale, cum ar fi plasarea de stenturi coronariene. Într-o analiză stratificată, reducerea evenimentelor ischemice a fost mai pronunțată în studiile publicate după 1999, comparativ cu cele publicate anterior. Într-o subanaliză a celor trei studii cu rezultate disponibile la nivelul troponinei, s-au observat beneficii substanțiale în rândul pacienților cu troponine crescute, fără beneficii aparent pentru o strategie de management invaziv de rutină la pacienții fără creștere a nivelului de troponină. O analiză a tuturor studiilor incluse folosind orice biomarker al afectarii miocardice (adică creatinkinaza, fracțiunea creatinkinază-MB sau troponina) a evidențiat rezultate similare.

O'Donoghue și colegii au inclus toate studiile incluse în analiza anterioară efectuată de Mehta și asociații, împreună cu un studiu suplimentar (ICTUS) și au extras, de asemenea, informații specifice genului (vezi Tabelul 16-1). După adăugarea datelor pentru studiul neutru ICTUS, nu a fost evidentă nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește obiectivele de deces/IM și IM în monoterapie; cu toate acestea, managementul invaziv de rutină a redus obiectivul final al decesului, IM și reinterne. Acest beneficiu a fost cel mai mare la pacienții cu risc crescut (după cum se reflectă în niveluri crescute de biomarkeri ai afectarii miocardice), atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Printre femeile cu rezultate negative ale testului biomarkerului, o strategie invazivă precoce de rutină nu a oferit niciun beneficiu aparent. În mod analog, într-o meta-analiză a datelor pentru femeile incluse în FRISC-II, RITA-3, ICTUS și OASIS-5, o strategie de management invaziv de rutină nu a oferit niciun beneficiu față de cea a unei abordări invazive selective și părea să ducă la o mortalitate mai mare. tienopiridine. De asemenea, studiile care au inclus fibrinoliza au fost excluse. În consecință, primele studii nu au fost incluse (vezi Tabelul 16-1). Managementul invaziv de rutină a redus atât mortalitatea, cât și IM ulterioară; de asemenea, riscul precoce de IM și mortalitate descris anterior cu această abordare nu a fost evident, cu reduceri similare ale evenimentelor ischemice la 1 lună și mai târziu în timpul urmăririi.

Rezultate pe termen lung

Rezultatele pe cinci ani (spre deosebire de până la 1 an în cele trei meta-analize precedente) cu o strategie invazivă de rutină versus o strategie invazivă selectivă au fost evaluate într-o metaanaliză la nivel de pacient a datelor din studiile FRISC-II, RITA-3 și ICTUS. O strategie invazivă de rutină a fost asociată în mod constant cu rate mai scăzute pentru obiectivul final compozit de deces și IM și numai pentru IM, în comparație cu o strategie invazivă selectivă și cu un hazard ratio (HR) de 0,90 (IC, 0,77 până la 1,05) numai pentru mortalitate. au fost evaluate rezultatele pe termen lung cu o strategie invazivă de rutină sau selectivă. Beneficiul pe termen lung, pe 5 ani, al strategiei invazive de rutină a fost atenuat la pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani, precum și la femei. indiferent de riscul pacientului.8 Ratele deceselor de toate cauzele și cardiovasculare au fost similare pentru abordarea de rutină și pentru grupurile cu strategie invazivă selectivă (deces de orice cauză: 25,1% versus 25,4%; P = 0,94; și deces cardiovascular: 15,1% față de 16,1%; P = 0,65) pentru tratamentul invaziv de rutină și, respectiv, selectiv). Cu toate acestea, o interacțiune între tratament și timp

asociată cu o mortalitate mai mică de toate cauzele a fost evidentă în primii 5 ani, dar această rată a fost mai mare în al doilea 5 ani pentru tratamentul de rutină decât pentru tratamentul selectiv invaziv.

Efectul semnificativ al tratamentului din studiile inițiale, adoptarea clinică pe scară largă a rezultatelor și recomandările ghidurilor sunt probabil să fi cauzat schimbarea practicii clinice către îngrijiri invazive de rutină.

Selectarea pacientului

O strategie invazivă precoce este recomandată la majoritatea pacienților cu SCA, atât pentru a identifica toate leziunile coronariene severe, cât și pentru a îmbunătăți rezultatele clinice prin revascularizare precoce.1-9-10. Atât liniile directoare ale Societății Europene de Cardiologie (ESC), cât și ale Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie (AHA/ACC) afirmă că o strategie invazivă precoce nu este recomandată la pacienții cu comorbiditate extinsă, la care riscurile asociate cu revascularizare și condițiile comorbide sunt probabil să depășească beneficiile

TABELUL 16-2 Criterii de risc pentru terapia invazivă la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare

Criterii cu risc foarte ridicat

Instabilitate hemodinamică sau șoc cardiogen

Durere toracică recurentă sau continuă, refractară la tratament medical Aritmii sau stop cardiac care pun viața în pericol

Complicații mecanice ale MI

Insuficiență cardiacă acută

Modificări recurente ale undei ST-T dinamice, în special cu elevarea intermitentă a segmentului ST

Criterii de risc ridicat

Creșterea sau scăderea troponinei cardiace compatibile cu IM

Modificări dinamice ale undei ST sau T (simptomatice sau silențioase)

Scorul de risc GRACE >140

Criterii de risc intermediar

Diabet zaharat

Insuficiență renală (eGFR <60 ml/min/1,73 m2)

LVEF <40% sau insuficiență cardiacă congestivă

angina postinfarct precoce

PCI anterioară

CABG anterioară

Scorul de risc GRACE >109 și <140

Criterii cu risc scăzut

Orice caracteristică nemenționată mai sus

CABG, bypass coronarian; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

tratament invaziv. În plus, pacienții cu durere toracică acută și cu o probabilitate scăzută de SCA care sunt negative la testul troponinei nu sunt susceptibili de a beneficia de strategia invazivă de rutină.

Aproximativ 10% dintre pacienții cu NSTE-ACS au CAD neobstructiv.10 În comparație cu pacienții cu CAD obstructiv, acest grup de pacienți este mai probabil să fie de vârstă mai tânără și femei și mai puțin probabil să aibă diabet zaharat sau antecedente de IM sau ICP. Datele privind rezultatele la pacienții la care revascularizarea nu este fezabilă din cauza unei CAD difuze sau foarte severe sunt rare. Pentru acești pacienți, uneori tratamentul farmacologic, pentru a reduce riscul pe termen lung și a aborda angina pectorală refractară, rămâne singura opțiune. O evaluare invazivă și, dacă este indicată, o procedură de revascularizare, uneori nu este oferită din cauza aprecierii de către medicul curant a unui echilibru negativ între beneficiu (reducerea riscului ischemic) și risc (legat de procedură). Alți pacienți reținuți uneori de la o strategie invazivă sunt cei care sunt foarte în vârstă sau fragili, cu afecțiuni comorbide, cum ar fi demența sau cancerul, sau cei cu risc crescut de complicații hemoragice.

MOMENTUL REEVASCULARIZĂRII

Deși o intervenție de management invazivă de rutină este recomandată pentru pacienții cu risc ridicat cu NSTE-ACS, momentul optim al angiografiei și revascularizării este încă o chestiune de dezbatere.

Candidații pentru evaluarea invazivă imediată

Pacienții cu risc foarte ridicat cu SCA-NSTE, definiți ca cei care au cel puțin un criteriu de risc foarte ridicat, au fost în general excluși din studiile randomizate controlate (RCT). Aceste criterii de risc foarte ridicat includ următoarele:

Instabilitate hemodinamică sau șoc cardiogen

Durere toracică recurentă sau continuă, refractară la tratamentul medical

Aritmii sau stop cardiac care pun viața în pericol

Complicații mecanice ale MI

Insuficiență cardiacă acută cu angină refractară sau deviație a segmentului ST

Modificări dinamice recurente ale undei ST sau T, în special cu supradenivelarea intermitentă a segmentului ST

Pentru acești pacienți, se poate aștepta un prognostic prost pe termen scurt și lung în absența unui tratament adecvat. Un risc suplimentar este posibilitatea clasificării greșite a pacientului ca având NSTE-ACS, când de fapt leziunea cauzală este o arteră acut oclusă. Se recomandă o strategie invazivă imediată (adică, în decurs de 2 ore de la internarea în spital, analoagă managementului infarctului miocardic cu supradenivelarea ST [STEMI]) cu intenția de a stabili diagnosticul și de a efectua revascularizare, indiferent de ECG sau biomarker. Centrele fără programe STEMI ar trebui să transfere imediat astfel de pacienți cu risc foarte ridicat.

Studii randomizate

O abordare invazivă timpurie versus o abordare invazivă întârziată a fost testată în mai multe studii randomizate relativ mici,11-14 și într-un studiu mai mare (TIMACS)15 (Tabelul 16-3). Într-o meta-analiză efectuată de Katritsis și colegii16, care cuprinde patru RCT (inclusiv TIMACS), nu a fost găsită nicio diferență între o strategie de management invazivă precoce și o strategie invazivă întârziată în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză sau IM. Cu toate acestea, riscul de ischemie recurentă și durata spitalizării au fost reduse cu un invaziv precoce

strategie. Timpul mediu de la randomizare/admitere la angiografia coronariană a variat între 1,16 și 14 ore în grupul de tratament invaziv timpuriu și între 20,8 și 86 de ore în grupul cu tratament întârziat.

O meta-analiză actualizată, care a inclus încă trei RCT, date observaționale din două registre și analize post-hoc din două RCT, a demonstrat rezultate similare. Nu a existat nicio diferență aparentă în ceea ce privește mortalitatea sau IM cu o abordare invazivă timpurie (definită ca mai puțin de 20 de ore în analiza RCT și mai puțin de 24 de ore pentru studiile observaționale).17

Într-o analiză de subgrup (prespecificată) a TIMACS, rezultatele au fost evaluate în raport cu riscul ischemic, calculat prin scorul GRACE. Pacienții cu risc ridicat, adică cei cu scor GRACE peste 140, au avut un beneficiu substanțial al revascularizării în decurs de 24 de ore, cu o

reducere a riscului relativ de 35% (reducere a riscului absolut 7,1%) în criteriul final compozit de deces, IM sau accident vascular cerebral; în timp ce nu a fost observată nicio diferență semnificativă la pacienții cu scor GRACE mai mare de 14015 (Figura 16-5).

Ghid profesional

În consecință, ghidurile ESC privind revascularizarea miocardică afirmă că în NSTE-ACS, „O strategie invazivă precoce (<24 de ore) este recomandată la pacienții cu cel puțin un criteriu primar de risc ridicat”, unde creșterea/scăderea troponinei, modificările dinamice ale STT și scorul GRACE mai mare de 140 sunt considerate criterii primare de risc ridicat (vezi tabelul 16-4 și tabelul 16-2).

III

Tratament

Rezultatul primar

nr de

(%)

Raport de risc pentru eveniment (IC 95%)

0,85 (0,68-1,06)

0,98 (0,64-1,52)

0,83 (0,64-1,07)

0,77 (0,53-1,12)

0,89 (0,68-1,18)

0,88 (0,62-1,26)

0,81 (0,61-1,07)

1,00 (0,62-1,60)

0,81 (0,63-1,04)

1,12 (0,81-1,56)

0,65 (0,48-0,89)

Valoarea P pentru interacțiune

0,46

0,53

0,71

0,43

0,01

0,33 0,50 0,70 1,00 1,50 2,00 3,00

Mai devreme mai bine Întârziat mai bine

0,33 0,50 0,70 1,00 1,50 2,00 3,00

Mai devreme mai bine Întârziat mai bine

FIGURA 16-5 Rapoartele de risc pentru rezultatele primare și secundare în subgrupurile prespecificate în studiul Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes (TIMACS). A arată ratele de risc pentru rezultatul primar compozit de

deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral în grupul cu intervenție timpurie, în comparație cu grupul cu intervenție întârziată, în subgrupuri selectate de pacienți. B arată ratele de risc pentru rezultatul secundar compus al decesului, infarctului miocardic sau ischemiei refractare în aceleași subgrupe. Mărimea pătratelor este proporțională cu dimensiunea subgrupului corespunzător. GRACE, Registrul global al evenimentelor coronariene acute. (De la Mehta SR, et al: Early versus delayed Invazive Intervention In acute coronary syndromes, N Engl J Med 360:2165-2175, 2009.)

De asemenea, ghidurile AHA/ACC recomandă o strategie invazivă precoce la pacienții cu NSTE-ACS care prezintă angină refractară sau instabilitate hemodinamică sau electrică (fără comorbidități grave sau contraindicații pentru astfel de proceduri).9

REVASCULARIZAREA LA SUBSETURI DE PACIENȚI CU SINDROM CORONARIAN ACUT NE-ELEVATAREA ST

Boală cronică de rinichi

Funcția renală afectată afectează 25% până la 30% dintre pacienții internați cu SCA. Mai mult, boala cronică de rinichi (IRC) este asociată cu o creștere substanțială a mortalității. Pacienții cu IRC au frecvent afecțiuni comorbide care cresc atât sângerarea, cât și riscul ischemic. În ciuda avantajului tratamentului invaziv, revascularizarea este subutilizată la pacienții cu IRC.18 Rezultatele consecvente din mai multe studii observaționale indică faptul că o terapie invazivă precoce este asociată cu o mortalitate mai mică la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, beneficiul pare a fi atenuat și, prin urmare, avantajul terapiei invazive precoce este mai puțin sigur la acești pacienți.

Deoarece pacienții cu BRC sunt în mod obișnuit excluși din ECR, există puține dovezi cu privire la efectul managementului invaziv timpuriu la pacienții cu BRC ușoară până la moderată și NSTE-ACS. În studiul FRISC-II, unde au fost excluși subiecții cu niveluri de creatinina mai mari de 150 ^mol/L (1,7 mg/dL), reducerea riscului absolut de deces/IM a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală6. cu boală renală uşoară până la moderată şi cei cu funcţie renală normală.19

Nefropatia indusă de contrast (CIN) este o complicație importantă asociată cu strategia invazivă de rutină. Cel mai important predictor al CIN este CKD. Pacienții cu IRC au un risc de 20 de ori mai mare decât cel pentru o persoană sănătoasă de a dezvolta CIN.20 Într-un studiu pe 8000 de pacienți supuși ICP, a fost dezvoltat un scor de risc CIN bazat pe anumiți factori de risc. Factorii de risc importanți incluși în acest scor sunt hipotensiunea arterială, pompa cu balon intraaortic, insuficiența cardiacă congestivă, CKD, vârsta peste 75 de ani, anemia și volumul de contrast. Pacienții cu risc ridicat sunt cei cu un scor peste 16,

corespunzând unui risc de 57,3% de CIN și 12,6% risc de dializă, în timp ce pacienții cu risc scăzut sunt cei cu un scor mai mic de 5 asociat cu un risc de 7,5% de CIN și 0,04% risc de dializă.21

Într-un studiu observațional de la o cohortă mare de pacienți cu boală renală în stadiu terminal, s-a sugerat ca CABG să fie preferabilă PCI pentru revascularizarea coronariană multivasală. Comparativ cu PCI, CABG a fost asociat cu un risc mai scăzut de deces sau IM22. Cu toate acestea, la cei mai fragili pacienți, abordarea cel mai puțin invazivă pare de preferat.

Pacienți în vârstă

În Statele Unite, proporția populației de 65 de ani și peste (13%) este de așteptat să atingă aproximativ 20% până în 2050. Odată cu schimbarea demografică, interesul pentru studierea rezultatelor SCA la adulții în vârstă a crescut, la fel ca și eforturile de a delimita diferențele dintre bărbații în vârstă și femeile în vârstă care suferă revascularizare. Adulții în vârstă (peste 75 de ani) sunt subreprezentați în studiile clinice SCA. Dintre subtipurile de SCA, în comparație cu pacienții cu STEMI, cei cu NSTE-ACS sunt în medie mai în vârstă. Deoarece persoanele în vârstă sunt subreprezentate în studiile clinice, este mai puțin probabil să primească tratament conform ghidurilor.

S-a sugerat că femeile în vârstă beneficiază mai puțin decât bărbații în vârstă de o abordare invazivă timpurie. Femeile în vârstă sunt mai puțin susceptibile de a suferi revascularizare în momentul spitalizării decât bărbații în vârstă. Dacă această diferență este legată de părtinire sau de o selecție adecvată a cazului rămâne nesoluționat. O meta-analiză a datelor din trei studii care evaluează strategia invazivă de rutină versus strategia invazivă selectivă în NSTE-ACS (FRISC-II, ICTUS și RITA-3) a arătat un risc timpuriu mai mare și un beneficiu pe termen lung mai mic la femei decât la bărbați, indiferent de vârstă. strategie conservatoare. Vârsta totală a fost de 84 de ani și aproximativ jumătate din toți pacienții erau femei. Pacienții tratați invaziv au demonstrat o reducere cu 47% a rezultatelor ischemice în comparație cu grupul de pacienți care au primit tratament conservator (medical).24

Sexul și selecția tratamentului invaziv

În studiile FRISC-2 și RITA-3, un efect semnificativ mai mare al strategiei invazive a fost observat la bărbați decât la femei.25 Această observație ar putea fi explicată parțial prin proporția mai mică de femei supuse revascularizării în grupul invaziv, ca urmare a unei rate mai scăzute a leziunilor coronariene epicardice semnificative la femei decât la bărbați. Un alt motiv ar putea fi un risc crescut de complicații periprocedurale la femeile supuse unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, în special în rândul celor cu diabet zaharat și vârste înaintate. Cu toate acestea, aceste diferențe legate de gen în efectele tratamentului invaziv timpuriu nu au fost observate nici în studiul TACTICS-TIMI 1825, nici în studiul ICTUS. Într-o metaanaliză a datelor privind toate studiile randomizate prospective publicate, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă legată de sex în beneficiul general al

managementului invaziv de rutină. La femei, precum și la bărbați, beneficiile au fost limitate la cei cu risc mai mare, adică cu troponine crescute și/sau depresie a segmentului ST.

Pentru evaluarea corectă a femeilor cu SCA, pare de preferat să se utilizeze aceleași indicații pentru angiografia coronariană diagnostică la ambele sexe - adică un risc moderat până la mare pentru evenimente ulterioare. În alegerea celui mai potrivit tratament, totuși, trebuie luate în considerare prognosticul pe termen lung mai bun și riscurile periprocedurale mai mari la femei în comparație cu bărbații. În cele din urmă, din cauza incertitudinilor privind echilibrul dintre beneficii și riscuri la femei, sunt justificate noi studii prospective care compară o strategie invazivă timpurie cu o strategie conservatoare care se concentrează pe femei.

STRATEGIA DE REVASCULARIZARE: INTERVENȚIE CORONARIAN PERCUTANĂ VERSUS BYPASS CORONARĂ

Revascularizarea cu CABG a fost efectuată de mai bine de 50 de ani și PCI de mai bine de 35 de ani. Ambele tehnici de revascularizare au suferit progrese continue. Tehnologia în progres a dus la o scădere constantă a evenimentelor adverse periprocedurale, rezultând rezultate excelente cu ambele tehnici de revascularizare. Cu toate acestea, diferențele dintre cele două strategii de revascularizare ar trebui recunoscute. În CABG, grefele by-pass sunt plasate pe vasul coronarian mijlociu dincolo de leziunile vinovate, oferind protecție împotriva consecințelor bolii obstructive proximale ulterioare. Prin contrast, stenturile coronare amplasate optim vor restabili fluxul sanguin normal al vascularizației coronare native prin tratamentul local al leziunilor obstructive, fără a oferi protecție împotriva unei noi boli proximale de stent. Revascularizarea miocardică a fost supusă mai multor RCT decât aproape orice altă intervenție.

Principalele obiective ale angiografiei coronariene și ale revascularizării sunt îmbunătățirea prognosticului și ameliorarea simptomelor. Deși tratamentul de reperfuzie de elecție pentru majoritatea pacienților cu STEMI este PCI primară (vezi capitolul 14), rudimentele pentru revascularizare în NSTE-ACS implică selecția pacienților potriviți pentru un cateterism diagnostic urmat de revascularizare fie prin PCI, fie CABG. Niciun studiu clinic randomizat specific nu a comparat PCI cu CABG în NSTE-ACS. Dovezile actuale susțin utilizarea ambelor strategii de revascularizare (PCI și CABG), iar selecția tipului de procedură la pacientul individual cu SCA-SEST depinde de mai mulți factori.

La pacienții stabilizați cu NSTE-ACS, strategia de revascularizare trebuie aleasă folosind considerații similare ca și pentru pacienții cu boală coronariană stabilă2 (Tabelul 16-4). În boala cu un singur vas (prezentă în aproximativ 30% din cazurile de NSTE-ACS), PCI este tratamentul de elecție pentru majoritatea pacienților. La aproximativ 50% dintre pacienți, mai mult de un vas este

ratele au fost similare la 1 an, dar ratele accidentului vascular cerebral au fost crescute în grupul CABG, iar revascularizările repetate au fost mai frecvente în grupul PCI.

Scorul SYNTAX a fost un instrument de clasificare dezvoltat pentru a evalua angiografia coronariană și a determina complexitatea bolii coronariene pe baza sumei punctelor alocate leziunilor identificate găsite în angiografia coronariană. Un scor SYNTAX peste 32 identifică un grup de pacienți cu un risc deosebit de ridicat, în timp ce scorurile sub 22 denotă un risc scăzut. De importanță, în grupurile de pacienți cu scoruri SYNTAX scăzute, ratele evenimentelor adverse majore au fost similare pentru PCI și CABG, cu rate mai mici ale accidentelor vasculare cerebrale pentru PCI. În ultimii ani, o creștere a utilizării stenturilor cu eluție de droguri (DES) a fost asociată cu un risc mai scăzut de restenoză și cu scăderea nevoii de revascularizare repetată. În consecință, beneficiul CABG în studiile efectuate înainte de utilizarea pe scară largă a DES poate fi supraestimat. Pentru bolile cu trei vase mai severe, constatările din studiile randomizate și observaționale sunt consecvente în ceea ce privește avantajul de supraviețuire pentru CABG față de PCI.

Pe lângă severitatea și complexitatea bolii coronariene, așa cum au fost evaluate în timpul angiografiei coronariene, decizia de tratament de revascularizare trebuie să se bazeze, de asemenea, pe preferințele pacientului, funcția ventriculară stângă și comorbiditatea și pe riscul general estimat al procedurii.

REZUMAT

NSTE-ACS este cea mai frecventă manifestare a bolii coronariene instabile și cea mai frecventă indicație pentru angiografia coronariană și revascularizare. Identificarea precoce a leziunii vinovate și a eventualelor alte stenoze care limitează fluxul este importantă pentru confirmarea diagnosticului, stratificarea riscului și selectarea modului de revascularizare. Pacienții cu risc foarte mare de progresie a infarctului și deces sau cu o probabilitate mare de ocluzie a unei artere coronare ar trebui să fie supuși angiografiei coronariene de urgență. Majoritatea pacienților cu NSTE-ACS ar trebui să li se investigheze anatomia coronariană în următoarele 1 până la 2 zile pentru a reduce riscul de complicații ischemice, pentru a limita durata terapiei antitrombotice puternice și pentru a minimiza durata spitalizării. Modul de revascularizare trebuie decis în consens de o echipă multidisciplinară formată din cardiologi neinvazivi și invazivi și un chirurg cardiotoracic.

Referințe clasice

Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: O meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane, J Am Coll Cardiol 48(7): 1319-1325,2006.

Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH și colab.: Rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut fără undă Q repartizați aleatoriu unui invaziv în comparație cu o strategie de management conservatoare. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarct Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators J. 338(25):1785-1792, 1998.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab.: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu tirofiban, inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa, N Engl J Med 344(25):1879-1887, 2001.

de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al.: Managementul invaziv timpuriu versus selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute, N Engl J Med 353(11):1095-1104, 2005.

Efectele activatorului de plasminogen tisular și o comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului TIMI IIIB. Thrombolysis in Myocardial Ischemia, Circulation 89(4):1545-1556, 1994.

Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA și colab.: Tratamentul intervențional versus conservator pentru pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Studiu de intervenție randomizat al anginei instabile, Lancet 360(9335):743-751, 2002.

Tratamentul invaziv comparativ cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. FRagmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană (FRISC II) Investigators, Lancet 354(9180):708-715, 1999.

McCullough PA, O'Neill WW, Graham M și colab.: Un studiu prospectiv randomizat de angiografie de triaj în sindroamele coronariene acute neeligibile pentru terapia trombolitică. Rezultatele medicamentului versus angiografie în studiul de excludere trombolitică (MATE), J Am Coll Cardiol 32(3):596-605, 1998.

Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA și colab.: Strategii invazive de rutină vs selective la pacienții cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate, JAMA 293(23): 2908-2917, 2005.

Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K și colab.: Tratamentul anginei instabile refractare în zone izolate geografic fără chirurgie cardiacă. Strategie invazivă versus conservatoare (studiu TRUCS), Eur Heart J21(23):1954-1959, 2000.

Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G și colab.: Evaluarea pretratamentului antitrombotic prelungit (strategia de „cooling-off”) înainte de intervenție la pacienții cu sindroame coronariene instabile: un studiu controlat randomizat, JAMA 290(12):1159-1593, 2003.

O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, și colab.: Strategii invazive timpurii vs conservatoare de tratament la femei și bărbați cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: O meta-analiză, JAMA 300(1):71-80, 2008.

Spacek R, Widimsky P, Straka Z și colab.: Valoarea angiografiei/angioplastiei de prima zi în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST în evoluție: un studiu randomizat multicentric deschis. Studiul VINO, Eur Heart J 23(3):230-238, 2002.

Referințe

Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.: 2015 Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology, Eur 31, 2677-(31, 26, 20).

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Toracic Surgery (EACTS). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene a Intervențiilor Cardiovasculare Percutanate (EAPCI), Eur Heart J 35(37):2541-2619, 2014.

Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A și colab.: Biomarkeri în relație cu efectele ticagrelor în comparație cu clopidogrel la pacienții cu sindrom coronarian acut fără denivelare ST gestionați cu sau fără revascularizare în spital: un substudiu din Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) 129(3):293-303, 2014.

Fox KA, Clayton TC, Damman P și colab.: Rezultatul pe termen lung al unei strategii invazive de rutină versus selective la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: O meta-analiză a datelor individuale ale pacientului, J Am Coll Cardiol 55(22):2435-2445, 2010.

Swahn E, Alfredsson J, Afzal R și colab.: Invaziv timpuriu în comparație cu o strategie invazivă selectivă la femeile cu sindroame coronariene acute fără denivelare ST: un substudiu al studiului OASIS 5 și o meta-analiză a trialurilor randomizate anterioare, Eur Heart J 33(1): 51-60, 2012.

Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA: Strategii invazive timpurii versus conservatoare pentru angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare ST în era stent, Cochrane Database Syst Rev(3), 2010. CD004815.

Damman P, Clayton T, Wallentin L și colab.: Efectele vârstei asupra rezultatelor pe termen lung după o strategie invazivă invazivă sau selectivă de rutină la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: O analiză în colaborare a datelor individuale din studiile FRISC II-ICTUS-RITA-3 (FIR), Heart 972-212, 972-212.

Henderson RA, Jarvis C, Clayton T și colab.: Rezultatul mortalității la 10 ani al unei strategii invazive de rutină versus o strategie invazivă selectivă în sindromul coronarian acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiu randomizat British Heart Foundation RITA-3, J Am Coll Cardiol 66:511-520, 2015.

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG și colab.: 2014 Ghid AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Circulation 130(25):e344-e414, 20426.

De Ferrari GM, Fox KA, White JA și colab.: Rezultate printre pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST și fără boală coronariană obstructivă angiografic: Observații de la 37.101 de pacienți, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 3:37-45, 2014.

Montalescot G, Cayla G, Collet JP și colab.: Intervenție imediată vs întârziată pentru sindroamele coronariene acute: un studiu clinic randomizat, JAMA 302(9):947-954, 2009.

Riezebos RK, Ronner E, Bals Ter E și colab.: Angioplastia coronariană imediată versus amânată în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, Heart 95(10):807-812, 2009.

Zhang J, Qiao SB, Zhu J: Chinese Cooperative Group of the Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome: [Rezultatul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST supuși intervenției precoce sau întârziate], Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 38(10):865-869, 2010.

Thiele H, Rach J, Klein N și colab.: Timing optim al angiografiei invazive în infarctul miocardic stabil fără supradenivelare ST: Studiul Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention triAl in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial), Eur Heart J 33(5-20203, 16.2023).

Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.: Intervenția invazivă timpurie versus întârziată în sindroamele coronariene acute, N Engl J Med 360(21):2165-2175, 2009.

Katritsis DG, Siontis GCM, Kastrati A și colab.: Timing optim al angiografiei coronariene și intervenția potențială în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST, Eur Heart J 32(1):32-40, 2011.

Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F și colab.: Timing optim al strategiei coronariene invazive în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: O revizuire sistematică și meta-analiză, Ann Intern Med 158(4):261270, 2013.

Szummer K, Lundman P, Jacobson SH și colab.: Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: date din sistemul web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea îngrijirii bazate pe dovezi în bolile de inimă evaluate conform terapiilor recomandate (SWEEDHEART): 120 851-858, 2009.

G1 Marenzi, Cabiati A, Assanelli E: Chronic kidney disease in acute coronary syndromes, World J Nephrol 1(5):134-145, 2012.

Nicola R, Shaqdan KW, Aran K, et al.: Nefropatie indusă de contrast: identificarea riscurilor, alegerea agentului potrivit și revizuirea metodelor eficiente de prevenire și management, Curr Probl Diagn Radiol 44(6):501-504, 2015.

National Clinical Guideline Centre: Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal substitution therapy, Londra, Marea Britanie, 2013,

Royal College of Physicians (Marea Britanie); Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică: Ghid.

Chang TI, Shilane D, Kazi DS și colab.: Grefa de bypass coronarian multivasal versus intervenția coronariană percutanată în ESRD, J Am Soc Nephrol 23(12):2042-2049, 2012.

Damman P, și colab.: Efectele vârstei asupra rezultatelor pe termen lung după o strategie invazivă invazivă sau selectivă de rutină la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o analiză în colaborare a datelor individuale din studiile FRISC II-ICTUS-RITA-3 (FIR), Heart 98:207213, 2012.

Tegn N, și colab.: Strategie invazivă versus conservatoare la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau mai mult cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST sau angină pectorală instabilă (Studiul After Eighty): un studiu controlat randomizat deschis, Lancet 387:1057-1065, 2016.

Dolor RJ, Melloni C, Chatterjee R, Allen LaPointe NM, editori: Strategii de tratament pentru woimevi cu boală coronariană, Rockville, Md, 2012, Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul sănătății.

Park SJ, Kim YH, Park DW, și colab.: Trial randomizat de stenturi versus bypass chirurgie pentru boala arterială coronariană principală stângă, NEngl J Med 364(18):1718-1727, 2011.

Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP și colab.: Rezultate la pacienții cu boală principală stângă de novo tratați fie cu intervenție coronariană percutanată folosind stenturi cu eluție de paclitaxel, fie tratament cu bypass coronarian în studiul Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX), Circulație 121(24):2645-2653, 2010.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP și colab.: Intervenția coronariană percutanată versus grefa de bypass coronarian pentru boala coronariană severă, N Engl J Med 360(10):961-972, 2009.

Abordarea intervenției coronariene percutanate în infarctul miocardic

Deepak L. Bhatt și Jeremiah P. Depta

INTRODUCERE

Intervenția coronariană percutanată (ICP) este strategia dominantă utilizată pentru revascularizarea coronariană în infarctul miocardic acut (IM). În Statele Unite, aproximativ 600.000 de pacienți sunt externați din spital cu un diagnostic principal de IM acut (vezi capitolul 2), care include un procent substanțial din indicațiile primare pentru ICP din cele 954.000 de ICP estimate efectuate anual.1 IM fără elevație ST (NSTEMI). Selectarea dintre opțiunile de terapie de reperfuzie pentru STEMI este abordată în Capitolul 14, iar selecția dintre strategiile de management al NSTEMI este discutată în Capitolul 16. Terapia antiplachetă este discutată în Capitolul 19, iar terapia anticoagulantă este discutată în Capitolul 18.

MOMENTUL INTERVENȚIEI CORONARIE PERCUTANĂ

Strategii de infarct miocardic cu supradenivelare ST pentru reducerea timpului până la tratament

Dacă este efectuată în timp util de către operatori cu experiență, PCI primară este metoda recomandată de reperfuzie la pacienții care prezintă STEMI.2 Beneficiul terapiei de reperfuzie este cel mai mare în primele 3 ore după debutul simptomelor (vezi capitolul 13). Dezvoltarea sistemelor regionale pentru îngrijirea STEMI și terapia de reperfuzie pentru a limita timpul total de ischemie și pentru a îndeplini obiectivele de timp până la tratament este detaliată în Capitolul 5. Indiferent de obiectivele recomandate pentru timpul până la tratament, reperfuzia trebuie întotdeauna stabilită cât mai rapid posibil pentru fiecare pacient în parte. Se estimează că 90% dintre pacienții cu STEMI care se prezintă într-un spital capabil de PCI ating obiectivul de timp ușă la dispozitiv de <90 de minute în absența unui motiv clinic de întârziere.3 O listă de verificare (Tabelul 17-1) a fost elaborată de Colegiul American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA) cu strategii practice ale sistemului pentru a minimiza timpul de ușă22.

Infarctul miocardic fără supradenivelare: momentul angiografiei

La pacienții cu NSTEMI, momentul angiografiei diagnostice cu intenția de a efectua PCI este determinat de stratificarea riscului, stabilitatea clinică și preferințele pacientului (vezi capitolul 16). Pacienții tratați folosind o strategie invazivă precoce vor fi supuși angiografiei, în timp ce cei tratați cu strategia ghidată de ischemie vor primi de obicei angiografie după ce tratamentul medical a eșuat, cu dovezi obiective de ischemie la testul de stres neinvaziv sau cu un risc foarte mare de mortalitate sau morbiditate. (<24 ore) și întârziat (25 până la 72 ore). Pacienții cu simptome refractare, insuficiență cardiacă severă sau instabilitate electrică și/sau hemodinamică trebuie să fie supuși unei evaluări invazive imediate (vezi capitolul 16).

TABELUL 17-1 Lista de verificare pentru reducerea timpilor de la ușă la dispozitiv în infarctul miocardic cu supradenivelare ST

Timpul până la tratament

Spitalul compatibil PCI

Obiectiv: timp de la FMC la dispozitiv <90 min

Spitalul fără PCI

Obiectiv: Transfer la un spital compatibil PCI cu un timp FMC-la-dispozitiv <120 min (door-in-door-out <30 min)

Dacă se anticipează că FMC la dispozitiv este > 120 de minute, administrați fibrinolitic în decurs de 30 de minute de la sosire.

Lista de verificare pentru reducerea timpilor de la ușă la dispozitiv

ECG pre-spital pentru a diagnostica STEMI și a activa echipa PCI

Medicii de la urgențe activează echipa PCI

Un singur apel către un sistem central de paginare activează echipa PCI

Sosirea echipei PCI la laboratorul de cateterism în 20 min

Analiza și feedbackul în timp util al parametrilor timpului până la tratament de către echipa de îngrijire a STEMI

ECG, electrocardiogramă; FMC, primul contact medical; PCI, intervenție coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare.

Adaptat după O'Gara PT, et al. Ghidul ACCF/AHA din 2013 pentru gestionarea infarctului miocardic cu supradenivelarea ST: un raport al Fundației American College of Cardiology/Task Force al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Tiraj 127:e362, 2013.

TABELUL 17-2 Momentul angiografiei în strategia invazivă precoce sau în strategia ghidată de ischemie la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST

Strategie ghidată de ischemie

Scor cu risc scăzut (de exemplu, TIMI [0 sau 1], GRACE [<109])

Pacienți de sex feminin cu risc scăzut de troponină negativă

Preferința pacientului sau a clinicianului în absența caracteristicilor cu risc ridicat

Invaziv imediat (în decurs de 2 ore)

Angina pectorală refractară

Semne sau simptome de insuficiență cardiacă

Insuficiență mitrală nouă sau agravată

Instabilitate hemodinamică

Angina pectorală sau ischemie recurentă în repaus sau cu activități de nivel scăzut, în ciuda terapiei medicale intensive

TV sau FV susținută

Invaziv timpuriu (în 24 de ore)

Niciuna dintre cele de mai sus, dar scorul de risc GRACE >140

Modificarea temporală a troponinei

Depresie ST nouă sau probabil nouă

Invaziv întârziat (în termen de 25-72 ore)

Nimic din cele de mai sus, dar diabet zaharat

Insuficiență renală (GFR <60 ml/min/1,73 m2)

Funcție sistolică redusă a VS (FE <0,40)

angina postinfarct precoce

PCI în decurs de 6 luni

CABG anterioară

scor de risc GRACE 109-140; scor TIMI >2

CABG, Grefă de bypass coronarian; EF, fracția de ejecție; GFR, rata de filtrare glomerulară; VS, ventricular stâng; PCI, intervenție coronariană percutanată; FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară.

Adaptat de la Amsterdam EA, et al: 2014 Ghidul AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 130:e344, 2014.

O strategie invazivă timpurie nu a îmbunătățit supraviețuirea și nici nu a redus IM recurent în comparație cu o strategie invazivă întârziată într-o meta-analiză a șapte studii randomizate și patru studii observaționale care au inclus 82.869 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST (SCA-NSTE). Scorul de risc [Global Registry of Acute Coronary Events] >140) care au fost supuși unei strategii invazive precoce au avut o reducere cu 38% a decesului, IM și accidentului vascular cerebral la 6 luni, comparativ cu o strategie invazivă întârziată.

ACCES VASCULAR

Accesul vascular este de o importanță vitală pentru succesul PCI. Accesul femural este cea mai frecventă abordare utilizată pentru PCI în Statele Unite. Accesul radial a câștigat o popularitate semnificativă și este preferat de mulți pacienți și operatori. Important este că sângerarea este cea mai frecventă complicație legată de PCI și este, de asemenea, asociată cu rate mai mari de mortalitate.

Efectuarea accesului vascular

Femural

Puncția retrogradă a arterei femurale (Figura 17-1) este necesară pentru accesul femural în timpul angiografiei coronariene diagnostice și PCI.7 Artera femurală comună este utilizată datorită dimensiunii mai mari și capacității sale de a se comprima împotriva capului femural în timpul compresiei manuale. Pacienții trebuie să primească sedare și un anestezic local înainte de canularea arterială. Din cauza variabilității habitusului corpului, mai multe repere trebuie remarcate înainte de a alege un loc de arteriotomie. O linie trasată între anterioară

FIGURA 17-1 Anatomia arterei femurale. Angiografia femurală a arterei femurale drepte într-o vedere oblică anterioară dreaptă. Artera femurală comună ar trebui să fie introdusă sub ligamentul inghinal în mijlocul unei treimi a capului femural pentru a evita un stick jos (adică la sau sub bifurcația femurală) sau înalt (adică deasupra arterei epigastrice inferioare). CFA, Artera femurală comună; PFA, artera femurală profundă; SFA, artera femurală superficială. (Din Bangalore S, Bhatt DL: Acces și închidere arterială femurală. Circulație 124:e147-156, 2011.)

spina iliacă superioară și pubisul delimitează ligamentul inghinal. Pliul inghinal nu trebuie folosit pentru aproximarea ligamentului inghinal, mai ales la pacientii obezi. Pentru marcarea capului femural trebuie utilizată fluoroscopia. Femuralul comun trebuie introdus la un unghi de 30 până la 45 de grade la aproximativ 1 până la 2 cm sub ligamentul inghinal, care se află de obicei în centrul capului femural. Un „stick mic" poate duce la canularea arterei femurale superficiale, ceea ce crește riscul de hematom, disecție, ocluzie arterială sau formarea unui pseudoanevrism sau a fistulei arteriovenoase. În schimb, un „băț înalt" deasupra ligamentului inghinal sau deasupra arterei epigastrice inferioare la angiografie nu permite o compresie manuală eficientă împotriva capului femural și crește semnificativ riscul de hemoragie retroperitoneală. Înainte de administrarea anticoagulantei terapeutice pentru PCI, trebuie efectuată angiografie limitată prin teaca femurală la un unghi oblic ipsilateral pentru a determina locul arteriotomiei în relație cu capul femural, artera epigastrică inferioară și bifurcația femurală, ceea ce ar putea modifica momentul PCI și/sau alegerea utilizării unui dispozitiv de închidere a accesului vascular.

Două tehnici utilizate în mod obișnuit pentru a reduce complicațiile vasculare în timpul accesului femural includ utilizarea unui ac de micropuncție (Cook Medical, Bloomington, Ind.)8 sau ghidarea folosind ultrasunete.9 În mod tradițional, pentru canularea arterială a fost utilizat un ac cu orificiu deschis de calibrul 18. Pentru a accesa artera femurală comună, poate fi folosit un ac de micropunctură mai mic, calibrul 21. După plasarea unui fir de 0,018 inchi în arteră, angiografia limitată poate fi utilizată pentru a localiza locul canulării prin ac sau dilatator interior și, dacă este acceptabil, teaca de micropuncție 4F poate fi avansată peste fir. Dacă locul arteriotomiei este prea scăzut sau prea mare, atunci accesul femural la un loc alternativ poate fi reîncercat și acul sau dilatatorul interior îndepărtați, cu riscuri minime de sângerare. Ghidarea cu ultrasunete în timp real a fost folosită și pentru accesul femural și permite vizualizarea intrării acului în artera femurală. De asemenea, poate determina bifurcația femurală pentru a facilita canularea arterei femurale comune deasupra bifurcației.

Radial

Curba de învățare pentru accesul radial este de obicei mai lungă în comparație cu accesul femural. Nu trebuie utilizat la pacienții cu fistule arteriovenoase antebrațului. Se recomandă evaluarea circulației ulnare colaterale prin arcul arterial ulno-palmar. Cu toate acestea, eșecul de a demonstra circulația dublă la mână (adică, arcul palmar incomplet) nu este o contraindicație absolută.10 Evaluarea se efectuează fie folosind testul Allen modificat, fie testul pletismo-oximetric, acesta din urmă având o specificitate mai mare. Orice test Allen anormal trebuie confirmat prin teste pletismo-oximetrice. Când se încearcă accesul radial, trebuie administrată o cantitate mai mică de lidocaină (1 până la 2 ml) pentru a minimiza riscul de vasospasm local sau de a ascunde pulsul radial. Un ac de micropunctură este utilizat pentru a accesa artera radială și pentru plasarea unei teci arteriale radiale hidrofile pe un fir de ghidare de 0,021 până la 0,025 inchi (Videoclipuri 17-1, 17-2 și 17-3). Ecografia poate fi, de asemenea, utilizată pentru a minimiza numărul de încercări necesare pentru canularea arterială. Vasospasmul poate fi o limitare semnificativă a accesului radial. Administrarea intra-arterială a unui medicament antispasmolitic (de exemplu, nitrogilcerină, diltiazem, verapamil) este obligatorie. O serie de agenți individuali sau regimuri de „cocktail” au fost utilizate pentru a preveni vasospasmul. Majoritatea operatorilor folosesc verapamil (2,5 până la 5 mg) și/sau nitroglicerină (100 până la 200 g). Anticoagularea trebuie iniţiată după canularea arterei radiale pentru a minimiza riscul de ocluzie a arterei radiale. Heparina nefracţionată în doză mică (de exemplu, 2000 până la 3000 UI sau 50 UI/kg) poate fi administrată şi transformată în dozare terapeutică la plasarea cateterelor de ghidare în aorta ascendentă sau cu canulare coronariană. Accesul prin radial stâng poate fi avantajos față de radial drept din cauza prevalenței mai mari a indivizilor dreptaci; calea aortică aproximează o abordare transfemurală, care permite o canulare coronariană mai ușoară cu catetere standard de ghidare Judkin și un acces mai ușor la artera mamară internă stângă la pacienții cu bypass coronarian (CABG).

Avantajele și dezavantajele accesului radial versus femural

Atunci când iau în considerare accesul vascular, operatorii ar trebui să ia în considerare diferențele importante între accesul femural și cel radial (Tabelul 17-3).11 În Statele Unite, ratele de acces radial pentru PCI au fost mai mici de 2% din cauza nefamiliarizării cu abordul radial și a preocupării pentru lungimea crescută a procedurii și expunerea la radiații. Cu toate acestea, ratele din Statele Unite au crescut la aproximativ 15% până la 20% și se așteaptă să crească în următorul deceniu.

Dovezi actuale: radial versus femural

Accesul radial este asociat cu o rată mai mică de complicații vasculare și sângerare majoră în comparație cu accesul femural și, în unele studii, cu o rată mai mică de afecțiuni cardiace adverse.

TABELUL 17-3 Comparația dintre accesul femural și radial pentru intervenția coronariană percutanată

Adaptat de Byrne RA, et al: Vascular access and closure In coronary angiography and percutaneous intervention. Nat Rev Cardiol 10:27-40, 2013.

evenimentelor. În studiul RIVAL (Acces radial vs. femural pentru intervenție coronariană), nu a fost observată nicio diferență în rata compozită a decesului, IM, accident vascular cerebral sau sângerare majoră non-CABG la pacienții care s-au prezentat cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST și care au fost randomizați pentru acces femural versus radial. Cu toate acestea, complicațiile vasculare au fost semnificativ mai mici cu accesul radial.12 Pacienții care s-au prezentat cu STEMI în RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) și STEMI-RADIAL (ST Elevation Myocardial Infarct Treated by Radial or Femoraled Myocardial Approach) și reduceri semnificative complicații,13-14, care s-au tradus în spitalizare mai scurtă și mortalitate mai scăzută în comparație cu abordarea femurală.13 Mortalitatea mai scăzută în STEMI cu cateterism radial a fost demonstrată și într-o meta-analiză și date observaționale din National Cardiovascular Data Registry15-16 Mai recent MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagial Systems by An Transaction Implementation Sites) a arătat, de asemenea, mai puține complicații hemoragice majore cu un abord radial față de cel femural și o mortalitate mai scăzută la pacienții cu SCA cu sau fără STEMI.17

Considerații pentru abordarea radială în infarctul miocardic cu supradenivelare

În ciuda dovezilor că abordarea radială reduce complicațiile vasculare, sângerările majore și mortalitatea la pacienții cu STEMI, utilizarea sa este paradoxal mai mică la această populație decât la pacienții cu NSTEMI. O preocupare este că timpul crescut necesar pentru abordarea radială poate prelungi obiectivul de timp până la tratament în STEMI. Cu toate acestea, ar fi necesară o întârziere de la ușă la dispozitiv de 83 de minute pentru a compensa beneficiul de mortalitate al PCI radială față de PCI femurală în STEMI.18 Din cauza riscului mai mare de șoc cardiogen, zona inghinală a unui pacient cu STEMI trebuie întotdeauna pregătită pentru acces venos imediat sau acces arterial suplimentar pentru suport hemodinamic.

Dispozitive de închidere vasculară: când să luați în considerare utilizarea

Dispozitivele de închidere vasculară au fost proiectate inițial pentru a îmbunătăți siguranța PCI prin reducerea sângerării la locul de acces și a complicațiilor vasculare. Cu toate acestea, studiile clinice și meta-analizele au demonstrat că dispozitivele de închidere vasculară nu reduc sângerarea sau complicațiile vasculare în comparație cu compresia manuală.19 În acest scop, ghidurile actuale ACC/AHA nu recomandă utilizarea de rutină a închiderii vasculare.20

Când se utilizează compresia manuală (de exemplu, 3 minute pe teacă dimensiunea franceză [de exemplu, 6F = 18 minute]), tecile arteriale femurale pot fi de obicei trase când timpul de coagulare activat (ACT) este mai mic de 160 până la 180 de secunde cu utilizarea heparină sau la 2 ore după oprirea bivalirudinei fără a verifica ACT. Compresia manuală poate fi efectuată digital sau folosind un dispozitiv manual de asistență la compresie (de exemplu, FemoStop, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). Dispozitivele de închidere vasculară realizează hemostaza mai rapidă, ceea ce permite o deambulare mai devreme, o satisfacție îmbunătățită a pacientului și, eventual, o durată mai scurtă de spitalizare. În absența unei abordări radiale, pacienții obezi, al căror habitus corporal poate limita compresia manuală eficientă, sau persoanele care nu pot tolera perioade prelungite în decubit dorsal, ar trebui să fie supuși închiderii folosind un dispozitiv de închidere vasculară. Locurile de arteriotomie la bifurcația femurală, în artera femurală superficială sau într-o arteră femurală mai mică (<5 mm) sunt asociate cu un risc mai mare de defecțiune a dispozitivului și, potențial; ocluzie arterială; astfel, în general, dispozitivele de închidere vasculară nu ar fi recomandate. Un număr de dispozitive sunt în prezent aprobate și disponibile cu diferite mecanisme utilizate pentru închidere.7 Nu a fost efectuat niciun studiu randomizat de proporții care să compare siguranța și eficacitatea fiecărui dispozitiv.

Managementul complicațiilor vasculare

Complicațiile vasculare sunt cel mai frecvent eveniment advers după PCI și sunt asociate cu o creștere a costului, a duratei șederii, a morbidității și a mortalității. Cele mai frecvente două complicații sunt hematomul și pseudoanevrismul, în timp ce complicațiile mai puțin frecvente includ disecția, fistula arteriovenoasă, ocluzia arterială, hemoragia retroperitoneală, afectarea nervului femural și infecția. Un hematom este de obicei tratat conservator, cu compresie locală și rareori necesită transfuzie de sânge. Prezența unei bătăi palpabile sau a unei mase pulsatile ar trebui să determine evaluarea cu ultrasunete. Pseudoanevrismele mici (<3 cm) pot fi urmărite cu ecografii în serie. Pseudoanevrismele mai mari de 3 cm pot fi tratate cu injectare cu trombină ghidată cu ultrasunete. Hemoragia retroperitoneală (HPR) trebuie suspectată la orice pacient cu debut brusc de hipotensiune arterială și durere de flanc ipsilaterală de locul de acces vascular.21 Recunoașterea promptă cu volum și suport sanguin concomitent este esențială pentru gestionarea unei suspecte de HPR. De asemenea, poate fi necesară inversarea anticoagulării sau perfuzia de trombocite, în ciuda riscurilor teoretice pentru tromboza stentului. Tomografia computerizată precoce poate fi utilă, dar nu ar trebui să întârzie măsurile agresive de susținere sau să implice transportul unui pacient instabil. Majoritatea RPH pot fi gestionate conservator, iar

tratamentul endovascular sau chirurgical trebuie luat în considerare numai la pacienții care nu pot fi stabilizați hemodinamic. Ocluzia arterială trebuie suspectată la orice pacient cu debut brusc de durere de picior, parestezie, puls scăzut sau absent și un membru rece și/sau cianotic. Ocluzia arterială suspectată este o urgență vasculară și trebuie tratată cu anticoagulare intravenoasă (IV) și reparație endovasculară sau chirurgicală emergentă.

FARMACTERAPIA INTERVENȚIONALĂ

Sedare procedurală

PCI se efectuează de obicei sub sedare minimă până la moderată. Scopul obișnuit este ca pacienții să se simtă confortabil cu conștiința deprimată și capacitatea de a urma comenzile verbale. Pacienții trebuie să primească oxigen suplimentar în timpul PCI, după cum este necesar. Din cauza riscului potențial de depresie respiratorie care să conducă la hipoxie și/sau hipercarbie, toți pacienții trebuie evaluați pentru antecedente sau predictori clinici pentru intubare dificilă (de exemplu, obezitate). Dacă este prezentă, poate fi consultată anestezie pentru a lua în considerare necesitatea îngrijirii anestezice monitorizate. De obicei, un sedativ IV și un analgezic sunt administrate în doze mici incrementale în timpul PCI. Cei doi agenți cei mai frecvent utilizați sunt midazolamul (0,5 până la 1 mg bolus IV) ca sedativ și fentanil (25 până la 50 ^g bolus IV) ca analgezic. Ambele au un debut rapid de acțiune (2 până la 5 minute), sunt metabolizate rapid în 30 până la 60 de minute după administrare și sunt reversibile cu flumazenil și, respectiv, naloxonă.

Terapia orală antiplachetă

Terapia antiplachetă este esențială pentru PCI în IM acut (vezi capitolul 19 și capitolul 20). În această secțiune, ne concentrăm asupra aspectelor practice ale terapiei antiplachetare orale pentru operatorii care efectuează PCI. Toți pacienții trebuie să primească o doză de încărcare de aspirină (de exemplu, 325 mg) sau un supozitor rectal de 600 mg dacă nu pot înghiți sau dacă vărsă. Majoritatea pacienților cu STEMI și NSTEMI ar trebui să primească o doză de încărcare a unui inhibitor de adenozin difosfat (ADP) P2Y12 (deși momentul exact al administrării este o chestiune de dezbatere, în special în NSTEMI).

Când să preîncărcați cu inhibitori orali de adenozin difosfat P2Y12

Când este posibil, se recomandă pretratamentul cu o doză de încărcare a unui inhibitor oral de ADP P2Y12 la pacienții cu IM acut, cu administrare cât mai devreme posibil după diagnosticul de STEMI. Într-o meta-analiză, pretratamentul cu clopidogrel a redus mortalitatea în STEMI și evenimentele coronariene majore atât în STEMI, cât și în NSTE-ACS, comparativ cu niciun pretratament. înainte de PCI. Administrarea întârziată de ticagrelor nu a fost testată oficial împotriva pretratamentului în NSTEMI. În prezent, prasugrel nu este recomandat pentru utilizare ca terapie în amonte în NSTEMI.4 În studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Trombolysis in MI), prasugrel a fost administrat în momentul angiografiei coronariene după PCI. Cu toate acestea, ghidurile actuale ACC/AHA pledează pentru pretratamentul cu prasugrel atunci când este posibil în STEMI.2

Strategii de anticoagulare

Terapia anticoagulantă trebuie administrată tuturor pacienților supuși ICP. Selectarea unui agent inițial va fi discutată în detaliu într-un capitol următor (a se vedea capitolul 18). În STEMI, heparina nefracţionată sau bivalirudina sunt cei doi agenţi recomandaţi pentru anticoagulare; majoritatea operatorilor vor folosi, de asemenea, oricare dintre agenții pentru PCI în NSTEMI. Fondaparinux nu trebuie utilizat niciodată singur ca anticoagulant din cauza riscului de tromboză a cateterului. La pacienţii trataţi cu enoxaparină terapeutică (adică, 1 mg/kg la 12 ore), heparina nefracţionată sau bivalirudina nu sunt recomandate în timpul PCI. Dacă ultima doză de enoxaparină a fost cu mai mult de 8 până la 12 ore înainte de PCI sau dacă doza a fost subterapeutică, trebuie administrată o doză IV de 0,3 mg/kg.

Aspecte practice ale monitorizării anticoagulării

ACT-urile sunt metoda standard utilizată pentru a monitoriza efectul terapeutic al anticoagulării în timpul PCI. În epoca angioplastiei cu balon, niveluri mai mari de ACT au fost asociate cu rate mai scăzute de evenimente ischemice periprocedurale, dar au crescut și riscul de sângerare. Cu toate acestea, această asociere nu a fost consecventă în studiile cu stent coronarian. ACT-urile sunt verificate în mod obișnuit pe parcursul procedurii PCI după administrarea de heparină nefracționată. Se administrează un bolus de heparină nefracţionată (70 până la 100 U/kg), iar ACT este verificat aproximativ 5 minute mai târziu. În mod tradițional, un nivel terapeutic minim de ACT este mai mare de 250 de secunde fără un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa (GPI). Dacă se administrează și un GPI, un nivel ACT ar trebui să fie mai mare de 200 de secunde. Intervalul nivelurilor ACT poate varia în funcție de complexitatea PCI, dar de obicei nu trebuie să depășească 350 de secunde. Dacă se utilizează bivalirudină (0,75 mg/kg urmată de o perfuzie IV de 1,75 mg/kg pe oră), nu este necesară monitorizarea nivelurilor ACT. Cu toate acestea, majoritatea operatorilor vor verifica un nivel ACT pentru a determina dacă bivalirudina a fost administrată printr-o linie IV periferică „funcțională". În plus, heparina cu greutate moleculară mică nu necesită nicio monitorizare în timpul PCI. Fondaparinux necesită administrarea concomitentă de heparină în timpul PCI, pentru care un ACT poate fi verificat pentru a asigura niveluri terapeutice de activitate anti-IIa.

Dovezi actuale: bivalirudină versus heparină în infarctul miocardic cu supradenivelare

A apărut o controversă semnificativă cu privire la siguranța și eficacitatea bivalirudinei în PCI primară în timpul STEMI. Studiul HORIZONS- AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute MI) a arătat că bivalirudina a scăzut mortalitatea (toate cauzele și cardiace) în STEMI în comparație cu heparina plus un GPI.24 Bivalirudina a fost asociată cu o rată semnificativ mai mare a insuficienței acute (adică <24 de ore de ICP primar) în insuficiența tritrombozoatică HORI25. s-a teoretizat că riscul de tromboză a stentului în jurul PCI poate fi cauzat de întreruperea tratamentului cu bivalirudină după PCI, cu clopidogrel (adică, un agent ADP P2Y12 cu debut mai puțin puternic și mai lent) ca terapie antiplachetă predominantă.

În studiul EUROMAX (European AmbulanceACSAngiography), bivalirudina a redus evenimentele adverse nete și sângerarea majoră în comparație cu heparina nefracționată sau cu greutate moleculară mică plus GPI provizoriu la 30 de zile. În plus, o doză redusă de bivalirudină (0,25 mg/kg pe oră) a fost continuată timp de câteva ore după PCI. În ciuda acestor diferențe, o rată mai mare de tromboză acută a stentului a fost încă observată la EUROMAX cu bivalirudină. Un studiu deschis ulterior la pacienți consecutivi cu STEMI care au suferit PCI primară (HEAT-PPCI [Cât de eficiente sunt terapiile antitrombotice în PCI primară]) a demonstrat că heparina cu utilizarea GPI-urilor de salvare a redus mortalitatea de orice cauză, accidentul vascular cerebral, reinfarctul sau revascularizarea neplanificată fără diferențe majore ale vascularizației și ale ratei de revascularizare majoră. comparativ cu bivalirudina.27

Studiul BRIGHT (Bivalirudin in Acute Myocardial Infarct vs. Heparin and GPI Plus Heparin Trial) a fost conceput pentru a depăși limitările HORIZONS-AMI prin continuarea bivalirudinei la doza standard (1,75 mg/kg pe oră) pentru o medie de 3 ore după PCI la pacienții cu IM acut, dintre care 88% reducere semnificativă a BRIGHT28. sângerare a fost observată la pacienții tratați cu clopidogrel și bivalirudină, comparativ cu heparină, cu și fără GPI. Nu au fost observate diferențe între grupuri în ceea ce privește ratele evenimentelor adverse majore cardiace sau cerebrale, inclusiv tromboza acută a stentului. Se presupune că o perfuzie prelungită cu doza standard de bivalirudin a eliminat riscul de tromboză acută a stentului observat în studiile HORIZONS-AMI și EUROMAX. O meta-analiză care compară bivalirudină și heparină a confirmat rata mai mare de tromboză acută a stentului cu bivalirudină în comparație cu heparină.29 Perfuzia prelungită de bivalirudină poate elimina acest risc, dar această strategie ar trebui confirmată în studii suplimentare. Sângerarea este mai mică cu bivalirudină comparativ cu heparină și GPI; cu toate acestea, în absența GPI-urilor de rutină și cu acces radial, beneficiul pare să fie mai puțin izbitor.

Terapia antiplachetă intravenoasă

Când să utilizați un inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa?

Utilizarea GPI a fost stabilită predominant în epoca care a precedat utilizarea terapiei antiplachetare orale (DAPT).30 Utilizarea GPI reduce evenimentele ischemice în timpul PCI, dar crește și riscul de sângerare. În prezent, GPI-urile ar trebui utilizate provizoriu în timpul PCI pentru IM acut. Utilizarea de rutină cu bivalirudină nu este recomandată. GPI-urile provizorii pot fi luate în considerare la pacienții cu o sarcină mare de trombus, la pacienții cu tromboză de stent în timpul tratamentului cu DAPT sau la pacienții cu o încărcare inadecvată a unui inhibitor ADP P2Y12 (de exemplu, absorbție gastrointestinală slabă în cazul vărsăturilor sau șocului cardiogen). Dacă este utilizat, abciximab (0,25 mg/kg bolus IV, apoi 0,125 gg/kg pe minut [maximum 10 gg/min]), eptifibatidă în dublu bolus (două bolusuri de 180 gg/kg IV în 10 minute și 2 gg/kg/min după primul bolus) sau doze mari în bolus, tirofiba 15, 15 kg/min. gg/kg/min) pot fi utilizate. Bolusul intracoronar de abciximab (aceeași doză) poate fi luat în considerare și la pacienții cu un STEMI mare sau o sarcină a cheagurilor, deși nu există niciun beneficiu dovedit față de abciximab IV.2

Rolul inhibitorilor intravenosi de adenozin difosfat P2Y12?

În IM acut, un ADP P2Y12 IV poate fi util la pacienții selectați. Cangrelor este un antagonist reversibil al receptorului IV ADP P2Y12, care inhibă puternic trombocitele în 3 până la 6 minute, cu recuperarea completă a trombocitelor după 60 de minute după întreruperea tratamentului.31 Cangrelor a fost studiat inițial în CHAMPION (Cangrelor versus Terapia Standard pentru Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) - care a comparat cu CHAMPION și lor PCIAT. Doza de încărcare de 600 mg de clopidogrel inițiată înainte sau după PCI. Ambele studii au fost oprite devreme din cauza lipsei de diferențe în ratele obiectivului primar de eficacitate la 48 de ore. O analiză combinată a acestor studii, care a folosit definiția universală a IM (eliminarea a aproximativ 60% dintre obiectivele clinice, și anume, IM periprocedural), a demonstrat o reducere a compoziției decesului, IM sau revascularizare determinată de ischemie și tromboză de stent, fără nicio creștere a sângerării severe la pacienții randomizați la cangrelor subordonat, comparativ cu clopidoquegrel32. Studiul CHAMPION-PHOENIX a fost efectuat; a randomizat pacienții (44% cu SCA, inclusiv 18% cu STEMI) la cangrelor sau o doză de încărcare de clopidogrel (300 până la 600 mg) înainte de PCI electivă sau urgentă, ceea ce a demonstrat că cangrelor a redus obiectivul primar de eficacitate (deces, IM, revascularizare determinată de ischemie sau puncte finale de tromboză) și stent individual. tromboza intraprocedurală de stent fără nicio creștere a sângerării.33,34 Cangrelor poate fi util ca agent pentru garantarea inhibării trombocitelor în situații clinice acute precum STEMI sau NSTEMI, în care inhibarea orală a ADP P2Y12 este inadecvată sau nu poate fi administrată.

Considerații practice pentru pacienții cu anticoagulare orală

Aproximativ 5% până la 8% dintre pacienți sunt pe un anticoagulant oral la internare pentru afecțiuni precum fibrilația atrială, tromboembolismul venos sau valvele cardiace mecanice.35 Întreruperea terapiei poate duce la o rată mai mare sau tromboembolie36; totuși, strategiile de legătură crește riscul de sângerare și evenimente ischemice adverse.37 Dacă pacienții sunt sub anticoagulare orală terapeutică și sunt supuși ICP pentru IM acut, trebuie utilizată o abordare radială, dacă este posibil, pentru a minimiza riscurile de sângerare. Este necesară anticoagularea în timpul PCI fie cu heparină nefracționată IV (dozată conform ACT inițial) fie cu bivalirudină (fără ajustarea dozei), indiferent de momentul ultimei doze de anticoagulare orală. GPI-urile trebuie evitate la acești pacienți în timpul PCI din cauza riscului mai mare de sângerare, în afară de indicațiile de salvare.

În urma PCI, regimul antitrombotic optim nu este cunoscut.35 Alternativele sunt discutate în capitolul 21. Studiul WOEST (What Is the Optimal Antiplachet and Anticoagulant Therapy in Patients with OAC and Coronary Stenting) a randomizat pacienții care au suferit PCI (n = 573) cu indicația de triplare a terapiei anticoagulante orale.
(aspirină/clopidogrel/warfarină) sau clopidogrel și warfarină.38 Ambele grupuri au avut rate similare de evenimente ischemice la 12 luni, dar sângerarea a fost semnificativ mai mare cu terapia antitrombotică triplă. În mod oarecum analog, studiul ISAR-TRIPLE (Stenting intracoronar și regim antitrombotic - Testarea unui regim de tratament de 6 săptămâni versus un regim de tratament cu clopidogrel de 6 luni la pacienții cu terapie

concomitentă cu aspirină și anticoagulant oral în urma stentului cu eluție de medicament) nu a constatat că tripla terapie 6 luni nu a fost superioară triplă terapie 6 luni. deși a existat mai puține sângerări cu durata mai scurtă a terapiei triple39-40 Opinia experților cu privire la managementul pacienților tratați cu anticoagulare orală care sunt supuși PCI este sugerată în tabelul 17-4.35

INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ

PCI este tratamentul de elecție pentru pacienții cu STEMI și majoritatea pacienților care prezintă NSTEMI. Evoluția intervenției coronariene de la angioplastia cu balon la stentarea la stenturile cu eluție medicamentoasă (DES) a îmbunătățit îngrijirea cardiacă și a condus la reducerea morbidității asociate cu IM acut.

Motivul pentru stentarea

Stenturile au fost concepute pentru a depăși limitările angioplastiei cu balon, și anume, recul acut, închiderea bruscă a vaselor și restenoza. Stenturile metalice goale (BMS) sunt realizate din oțel inoxidabil sau aliaje de crom cobalt (Tabelul 17-5). În PCI primară, BMS reduc revascularizarea vasului țintă în comparație cu angioplastia cu balon, dar nu reduc mortalitatea sau IM recurent.

Când este suficientă singură angioplastia cu balon?

Angioplastia cu balon este rar efectuată în infarct miocardic acut. Poate fi luată în considerare la pacienții cu risc crescut de sângerare sau la cei care nu pot lua DAPT deloc din cauza neconformității, intoleranței sau intervenției chirurgicale anticipate. Cu toate acestea, un BMS poate fi adesea utilizat în aceste circumstanțe, dacă DAPT poate fi administrat timp de 4 până la 6 săptămâni. Cel mai mic stent disponibil este de 2,00 mm. Dacă diametrul vasului de referință este mai mic de 2,00 mm, angioplastia cu balon poate fi o alternativă acceptabilă.

Infarctul miocardic cu supradenivelare ST: Stentarea directă versus predilatarea

STEMI rezultă dintr-o ocluzie trombotică acută secundară perturbării plăcii, adesea cu o cantitate mare de tromb și încărcare de placă. Stentul convențional implică predilarea leziunii pentru a permite extinderea completă a stentului pentru a obține cel mai mare diametru al stentului care aproximează diametrul vasului de referință. Predilatarea este adesea necesară pentru a „pregăti” stenoza

TABELUL 17-4 Managementul sugerat al pacienților cu anticoagulare orală supuși intervenției coronariene percutanate în infarct miocardic acut

ASA, Aspirina; DES, stent cu eliberare de medicament; GPI, inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa; INR, raport internațional normalizat; IV, intravenos; LD, doza de încărcare; NOAC, antagonist non-vitaminei K; NSTEMI, IM fără elevație ST; OAC, anticoagulante orale; PPI, inhibitor al pompei de protoni; STEMI, ST-denivelare MI; UFH, heparină nefracționată; AVK, antagoniști ai vitaminei K.

*Stenturile metalice goale pot fi luate în considerare la pacienții cu un risc foarte crescut de sângerare sau când este planificată o intervenție chirurgicală inevitabilă în decurs de 6 luni.

^ Combinația nedeterminată cu AAS în doză mică (75 până la 100 mg/zi) sau clopidogrel (în funcție de riscul individual de sângerare, în special tromboza gastrointestinală și a stentului) poate fi luată în considerare în situații speciale (de exemplu, stentarea vasului principal stâng și/sau ultimul vas rămas, antecedente de tromboză a stentului și/sau risc scăzut de boală coronariană recurentă), când este o boală coronariană difuză.

Adaptat de la Rubboli A, et al: Managementul optim al pacienților cu coagulare orală supuși stentului arterei coronare. Prezentare generală a celei de-a 10-a aniversări. Thromb Haemost 112:1080-1087, 2014.

leziuni fibrotice sau calcificate înainte de desfășurarea stentului. În STEMI, majoritatea pacienților vor avea o stenoză cu diametru mai mare de 50%. Predilația are potențialul de a emboliza trombul și/sau placa în circulația coronariană distală, ceea ce poate duce la disfuncții sau leziuni ale microvasculaturii, ducând la afectarea reperfuziei sau la lipsa refluxului. Stentul direct nu numai că minimizează embolizarea distală, dar reduce și timpul și costurile procedurii. Un studiu randomizat pe 206 de pacienți cu STEMI a demonstrat că stentarea directă a îmbunătățit reperfuzia și rezoluția segmentului ST în comparație cu predilația. O analiză post-hoc a HORIZONS-AMI și o analiză mare a registrului observațional au arătat îmbunătățiri similare în

reperfuzie, dar s-a observat și o mortalitate mai scăzută cu stentarea directă care a persistat până la 1 an după montarea stentului.41-42 Stentarea directă pare sigură, eficientă și trebuie luată în considerare la pacienții cu STEMI cu leziuni încărcate de trombi care nu necesită predilație (de exemplu, placă necalcificată).

Stenturi cu eliberare de medicamente versus Stenturi Bare Metal

Motivul dezvoltării stentului cu eliberare de medicamente

Pe măsură ce tehnologia stentului a evoluat, ratele de tromboză acută a stentului au fost reduse semnificativ (<1%) și în stent

TABELUL 17-5 Stenturi coronariene disponibile în prezent în Statele Unite

BMS, Stent metalic gol; DES, stent cu eluție de medicament; PBMA, metacrilat de poli n-butil; PEVA, polietilenă-co-vinil acetat; PLGA, poli-lactidă-co-glicolidă; PVDF-HFP, poli (fluorura de viniliden-hexafluorpropilena); SIBS, poli(stiren-b-izobutilen-b-stiren).

restenoza a apărut ca o limitare majoră a stentului coronarian.43 Stenturile coronariene măresc câștigul acut în comparație cu angioplastia cu balon, în primul rând din cauza reculului mai mic și a diametrelor luminale acute mai mari. Cu toate acestea, leziunea vasculară și răspunsul la implantarea stentului exagerează hiperplazia neointimală. În ciuda acestui răspuns advers, câștigul net este încă semnificativ îmbunătățit în comparație cu angioplastia cu balon. Restnoza angiografică după implantarea BMS apare la aproximativ 30% dintre pacienți în primul an, doar jumătate dintre pacienți prezentând simptome. DES sunt compuse dintr-un stent, un agent farmacologic și un polimer pentru a controla farmacocinetica eliberării medicamentului. DES-urile mențin avantajele mecanice ale BMS, dar oferă și terapie antirestenotică la locurile de leziune vasculară. Agenții farmacologici care au fost utilizați în DES de prima generație au fost paclitaxel sau rapamicina (adică sirolimus). Paclitaxelul interferează cu depolimerizarea microtubulilor, inhibând replicarea celulară și proliferarea și/sau migrarea celulelor musculare netede mediată de citokine.

Sirolimus inhibă ținta rapamicinei la mamifere, care blochează tranziția ciclului celular de la Gi la S și afectează proliferarea celulelor musculare netede vasculare. Au fost dezvoltați o serie de analogi ai rapamicinei și sunt utilizați în prezent în DES de a doua generație (de exemplu, everolimus, zotarolimus, biolimus).

Dovezi în infarctul miocardic acut

Dovezile inițiale care compară DES de prima generație cu BMS au demonstrat o reducere semnificativă a revascularizării vasului țintă, fără diferențe în deces, IM sau tromboză stent în primii 2 ani după PCI.44 Două studii majore au comparat DES de generația mai nouă cu BMS în STEMI. În studiul EXAMINATION (Stenturi cu eluție de everolimus versus stenturi metalice goale în infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST), stenturile cu eluție de everolimus (EES) au redus semnificativ revascularizarea vasului țintă și tromboza stentului în comparație cu BMS-urile la 2 ani de urmărire a decesului și nu s-au observat diferențe între MI-47 în STEMI. EES și BMS. Reduceri similare ale revascularizării vaselor țintă au fost observate și în studiul COMFORTABLE AMI (Comparație de biolimus eluat dintr-un strat de stent erodibil cu stenturi metalice goale în infarct miocardic cu supradenivelare a ST), care a randomizat pacienții cu STEMI la un stent cu eluție de biolimus sau un BMS.48

Considerații practice

DES oferă rezultate superioare în comparație cu BMS, în primul rând cu o reducere a revascularizării vasului țintă. Poate fi o provocare să se determine dacă pacienții pot tolera sau respecta DAPT prelungit (adică > 12 luni) cu PCI primară în STEMI. Plasarea DES trebuie evitată la pacienții care nu pot tolera (de exemplu, risc crescut de sângerare sau proceduri invazive sau chirurgicale anticipate) sau nu pot respecta un curs prelungit de DAPT din cauza barierelor sociale sau financiare.2 DES trebuie luat în considerare la pacienții cu leziuni cu risc mai mare de restenoză. Acești indicatori cu risc ridicat includ atât factori anatomici (de exemplu, leziuni lungi, dimensiuni ale vaselor mici, leziuni aorto-ostiale, leziuni restenotice, stentare anterioară, leziuni cu complexitate mai mare), cât și factori clinici (de exemplu, sex feminin, diabet zaharat, boală cronică de rinichi sau boala coronariană multivasală [CAD]).

Platforme actuale de stent cu eluare de medicamente

DES-urile disponibile (vezi Tabelul 17-5) în Statele Unite variază în funcție de platforme, agent farmacologic și tip de polimer. În general, eficacitatea și siguranța DES-urilor de noua generație sunt similare și nu favorizează puternic utilizarea unui tip individual de stent față de celelalte.

Stent emergente sau platforme cu baloane

Limitările DES includ restenoza și riscul de tromboză tardivă (> 30 de zile) sau foarte tardivă (> 12 luni). În prezent, DAPT este recomandat pentru cel puțin 12 luni după plasarea DES pentru a reduce riscul de tromboză a stentului. DES aprobate în prezent (vezi

Tabelul 17-5) au un polimer durabil care rămâne pe stent după ce medicamentul este eluat, care poate acționa ca nidus pentru inflamație sau întârzie endotelizarea care duce la restenoză sau, respectiv, tromboză stent. Mai multe modele mai noi de stent sunt investigate pentru a reduce sau elimina stimulul inflamator din polimerul stentului și/sau schelă. DES-urile polimerice bioresorbabile conțin un polimer care este absorbit complet sau parțial și lasă în urmă un BMS fără polimer, ceea ce teoretic ar trebui să scadă riscul de restenoză și tromboză a stentului. Synergy DES (Boston Scientific, Marlborough, Mass.) a fost recent aprobat în Statele Unite, iar rezultatele acestor stenturi sunt comparabile cu cele de a doua generație a DES, deși aceste rezultate nu sunt mai bune.49 În prezent sunt dezvoltate și stenturi fără polimeri care pot elua un agent farmacologic în perioada de timp necesară pentru a inhiba restenoza. Stenturile bioresorbabile au fost dezvoltate pentru a fi complet biodegradabile, în care platforma stentului sau schela este complet reabsorbită după o perioadă de timp după implantare. Deoarece restenoza este puțin probabilă în primele 9 până la 12 luni după implantarea stentului, necesitatea unui schelet vascular permanent scade în timp și poate contribui la restenoza tardivă sau tromboza stentului. În plus, cerința pentru DAPT pe termen lung după DES ar putea fi redusă la minimum.

În prezent sunt în curs de desfășurare studii pentru a evalua siguranța și eficacitatea stenturilor bioresorbabile în comparație cu DES actuale. Baloanele acoperite cu medicament au fost, de asemenea, studiate pentru PCI, dar rezultatele comparate cu DES nu au demonstrat o eficacitate similară pentru CAD de novo.50 În cele din urmă, stentul MGuard (InspireMD, Tel Aviv, Israel) a fost proiectat ca un BMS cu o plasă de microrețea de polietilen tereftalat pentru a acoperi, prinde și exclude resturile în circulație distală, care ar putea avea un rol în circulația distală. leziuni încărcate de trombi în STEMI. Dovezile inițiale au demonstrat că stentul MGuard a îmbunătățit rezoluția segmentului ST și fluxul epicardic51; cu toate acestea, semnificația clinică a acestor constatări nu este încă cunoscută.

DISPOZITIVE DE DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ADJUNCTIVE

Utilizarea practică a imagisticii intravasculare

Angiografia coronariană este o imagine bidimensională care are anumite limitări, și anume că este o „luminogramă” care descrie cu acuratețe lumenul vasului, dar oferă informații limitate despre compoziția, dimensiunea și distribuția plăcii. Imagistica intravasculară permite evaluarea în timp real a stenozelor coronariene, care pot fi utilizate în diferite momente în timpul PCI. Două dispozitive, ultrasunetele intravasculare (IVUS) și tomografia cu coerență optică (OCT), sunt cele mai frecvent utilizate dispozitive de imagistică intravasculară în practica clinică. Spectroscopia în infraroșu apropiat poate fi utilă la detectarea compoziției lipidice și a potențialei vulnerabilități a unei plăci, dar nu este utilizată în mod obișnuit pentru a susține PCI. Fiecare dintre aceste dispozitive este discutat în capitolul 10.

Dovezile pentru utilizarea imagistică intravasculară în timpul PCI au fost studiate în principal cu IVUS în BMS.52 În general, rezultatele au fost contradictorii. Cel mai mare

studiu prospectiv al utilizării IVUS (n = 8583; 38% au suferit IVUS) în timpul PCI a demonstrat că IVUS a fost asociată cu o reducere semnificativă a evenimentelor cardiace adverse majore, IM și tromboza stentului în primele 12 luni după implantarea DES.53 Interesant, acest efect a fost cel mai puternic la pacienții care au prezentat STEMI.

IVUS și OCT sunt utilizate în diferite stadii ale PCI. Înainte de PCI, imagistica intravasculară poate fi utilizată pentru a determina compoziția plăcii, dimensiunea, locația și distribuția. Compoziția leziunii poate schimba strategiile intervenționale. De exemplu, dacă o leziune este puternic calcifiată (de exemplu, calciu circumferențial demonstrat pe IVUS/OCT), aterectomia rotativă poate fi utilizată pentru a pregăti leziunea înainte de angioplastia cu balon. În plus, localizarea și distribuția plăcii pot modifica semnificativ strategia de stentare a leziunilor de bifurcație, în special în leziunile principale stângi.54 O altă utilizare importantă a imagisticii intravasculare este determinarea cauzei eșecului stentului în tromboza stentului sau restenoza în stent (Figura 17-e1). OCT poate fi modalitatea de imagistică preferată în acest scop, deoarece poate evalua cu precizie acoperirea endotelială a stentului (adică, o cauză potențială a trombozei tardive și foarte tardive a stentului) sau poate detecta neoateroscleroza, o cauză emergentă a eșecului tardiv al stentului.52

Când să folosiți rezerva de flux fracționar în infarctul miocardic acut?

Angiografia coronariană nu prezice întotdeauna cu exactitate semnificația hemodinamică a unei leziuni coronariene.55 Numai stenozele angiografice de peste 80% până la 90% pot prezice cu exactitate o leziune semnificativă hemodinamic prin rezerva de flux fracționară (FFR) mai mică de 0,80. FFR măsoară semnificația hemodinamică a unei leziuni coronariene prin măsurarea presiunii coronariene și aortice medii distale în timpul hiperemiei maxime, de obicei adenozina IV. În boala stabilă, revascularizarea ghidată de FFR îmbunătățește rezultatele clinice în comparație cu angiografia singură.56-57 FFR nu este un instrument util pentru determinarea vasului vinovat în STEMI, limitând astfel utilizarea acestuia în timpul PCI primar. Cu toate acestea, FFR poate fi un instrument de diagnostic important pentru evaluarea potențialului ischemic al unei leziuni nevinovate în STEMI. În NSTEMI, poate fi deosebit de dificil să se determine leziunea vinovată la pacienții cu BC multivasală numai prin angiografie. FFR poate fi utilizat pentru a ghida revascularizarea leziunilor cu un FFR mai mic de 0,80. FFR poate fi, de asemenea, deosebit de utilă pentru a evalua potențialul ischemic al stenozelor coronariene principale stângi intermediare (adică, 50% până la 70%).

Trombectomie prin aspirație

Trombectomia poate fi efectuată prin catetere de aspirație manuală sau un sistem de cateter pentru trombectomie reolitică (de exemplu, Angiojet; Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts), acesta din urmă utilizează un dispozitiv dedicat care dizolvă trombul printr-un jet salin de mare viteză și aspiră sângele și trombul din jur. Trombectomia reolitică are un risc mai mare de traumatism vascular legat de dispozitiv. Cateterele de aspirație manuală sunt simplu de utilizat, au un profil mai scăzut și sunt preferate de mulți

operatori. În STEMI, aspirația manuală a fost folosită în mod curent de aproximativ jumătate dintre operatori.2,20,58

O meta-analiză a 11.321 de pacienți din 20 de studii randomizate controlate a demonstrat că evenimentele adverse majore cardiace, inclusiv tromboza stentului, au fost semnificativ reduse la pacienții cu STEMI care au utilizat trombectomie prin aspirație înainte de PCI primară, comparativ cu PCI primară în monoterapie. Studiul TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarct in Scandinavia) nu a evidențiat nicio reducere a decesului, a IM și a trombozei stent la pacienții cu STEMI (n = 7244) randomizați la aspirație manuală comparativ cu PCI primară în monoterapie. studiul pe 10.732 de pacienți cu STEMI cărora li s-au efectuat ICP primar randomizati pentru a beneficia de salvare sau trombectomie de rutină cu aspirație manuală nu a găsit niciun beneficiu clinic la 180 de zile cu trombectomia aspirativă de rutină; în plus, s-a observat o rată mai mare de accident vascular cerebral la 180 de zile în cazul trombectomiei de rutină prin aspirație comparativ cu PCI primară în monoterapie (Figura 17-2).61 În STEMI, trombectomia aspirativă manuală nu trebuie efectuată ca o procedură de rutină, dar poate fi luată în considerare la pacienții cu o sarcină mare de trombus sau ca salvare după PCI primară.

Protecție embolică distală

Dispozitivele de protecție embolică au potențialul de a capta orice resturi aterosclerotice sau trombi care pot fi embolizate în timpul PCI. Au fost dezvoltate un număr de dispozitive de protecție embolică care utilizează fie ocluzie proximală, fie un filtru distal pentru a prinde resturile embolice. Dispozitivul de ocluzie proximală nu mai este disponibil în Statele Unite. Astfel, dispozitivele bazate pe filtre (Figura 17-3) pot fi utilizate pentru PCI și pot capta resturile care depășesc 120 gm. Un avantaj

FIGURA 17-e1 Imagini cu ultrasunete intravascular (IVUS) ale complicațiilor de desfășurare a stentului. Imagini IVUS în secțiune transversală ale complicațiilor după montarea stentului: (A) malapoziție a stentului (adică, spațiul dintre stentul și peretele vasului); (B) subexpansiune a stentului; și (C) disecția marginilor. (Adaptat din Vascular Disease Management, Buckley CJ: Intravascular ultrasound is critical to insuring long-term stent performance. 2006. http://www.vasculardiseasemanagement.com/content/intravascular- ultrasound-critical-insuring-long-term-stent-performance. Accesat la 1 aprilie.) 2015.

Abordarea intervenției coronariene percutanate în infarctul miocardic

la acest dispozitiv este că fluxul anterograd este menținut pe tot parcursul PCI. În prezent, dispozitivele de protecție embolică ar trebui utilizate pentru ICP a grefelor de venă safenă (SVG), care conțin de obicei resturi aterosclerotice mai friabile.20 În absența unui SVG, protecția embolică nu este indicată în ICP pentru IM, inclusiv STEMI. Într-un studiu randomizat cu pacienți cu STEMI, protecția embolică distală nu a îmbunătățit rezultatele clinice sau dimensiunea infarctului în comparație cu PCI primară în monoterapie.62

STRATEGII DE INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ SPECIFICE LEZIUNII

Leziuni de bifurcație

Leziunile de bifurcație coronariană apar la sau în apropierea unei diviziuni a unei artere coronare majore și se găsesc în până la 20% din ICP.63 În STEMI, leziunile de bifurcație cuprind aproximativ 10%

a leziunilor țintă în ICP primară.64 Rezultatele procedurale și clinice asociate cu ICP ale leziunilor de bifurcație rămân suboptime, din cauza complexității anatomiei și a modificărilor dinamice care apar leziunii în timpul revascularizării. Selectarea strategiei

optime de PCI pentru gestionarea leziunilor de bifurcație este controversată. Când se ia în considerare PCI de bifurcare, este important să se evalueze cu atenție distribuția bolii aterosclerotice, dimensiunea relativă a ramului principal proximal și distal și a ramului lateral și unghiul de bifurcare al ramurilor principale și laterale. În timpul stentului ramului principal, compromisul ramurilor laterale care necesită stentarea poate fi necesar în 2% până la 51% din ICP ale leziunilor de bifurcație.65 În timpul stentului ramului principal pot apărea modificări dinamice care pot compromite fluxul sanguin coronarian către o ramură laterală, inclusiv plăci sau o schimbare a carinei, modificarea unghiului de bifurcație, spasm vasului, disecție, modificare protrusională a ramurilor laterale și conformă a stentului.

Clasificarea Medina este cea mai larg acceptată schemă utilizată (Figura 17-4). O leziune de bifurcație „adevărată" conține o stenoză semnificativă (>50%) atât în ramurile principale, cât și în cele laterale (adică, Medina 1,1,1; 1,0,1; sau 0,1,1). IVUS poate fi, de asemenea, utilizat pentru a evalua distribuția plăcii într-o leziune de bifurcație și va reclasifica frecvent leziunile în comparație cu clasificarea angiografică.54 În timpul PCI de bifurcație, este important să se determine a priori dacă o leziune de bifurcație va fi abordată folosind o abordare cu un stent (adică, provizoriu) sau cu două stent (Figura 17-e2). Într-o abordare cu un singur stent, ramura principală este stentata, iar ramura laterală este stentata provizoriu dacă simptomele clinice și/sau angiografice (de exemplu, Tromboliza în infarctul miocardic [TIMI] <3 debit) sau măsurători adjuvante (de exemplu, FFR <0,80) necesită intervenție.

FIGURA 17-3 Dispozitiv de protecție embolică cu filtru. Resturile aterosclerotice care au fost capturate cu ajutorul unui dispozitiv de protecție embolic pe bază de filtru în urma intervenției coronariene percutanate a unei grefe de venă safenă.

O abordare cu două stent implică stentarea atât a ramurilor principale, cât și a celor laterale. Datele randomizate și observaționale sugerează că stentarea provizorie a ramurilor laterale în comparație cu stentarea planificată a ramurilor laterale (adică, abordarea cu două stenturi) au rezultate clinice similare, cu excepția timpului procedurii și volumului de contrast sunt reduse cu o abordare provizorie. O meta-analiză a 9 studii randomizate care au inclus 2569 de pacienți cu leziuni de bifurcație coronariană selectați aleatoriu pentru a fi supuși ICP fie cu stentare provizorie sau electivă de ramuri laterale folosind DES, a demonstrat că riscul de IM a fost semnificativ mai mare cu o abordare cu două stenturi comparativ cu stentarea provizorie a ramurilor laterale. fiecare leziune.

Leziunile adevărate de bifurcație cu boală a ramurilor laterale care se extinde dincolo de ostium pot fi adesea tratate cu o abordare cu două stent (vezi Figura 17-e2). Au fost dezvoltate o serie de strategii de stentare pentru abordarea cu două stenturi, inclusiv culotte, dublu-strângere, mini-zdrobire, stenturi simultane de „stentare", T-stenting și V-stenting. Indiferent de strategia de bifurcare a stentului, trebuie efectuată umflarea finală a

balonului de sărut în ramurile principale și laterale. DES sunt preferate în PCI cu bifurcație din cauza unei rate mai mici de restenoză în comparație cu BMS. Stenturile de bifurcație dedicate au fost dezvoltate, dar nu sunt disponibile în prezent în Statele Unite.

Artera coronariană principală stângă

Strategiile utilizate pentru ICP din artera coronară principală stângă (LMCA) vor depinde de distribuția plăcii (adică, ostium, corp, distal), lungimea și dimensiunea LMCA și unghiul de bifurcare. Stenozele LMCA focale la nivelul ostiumului sau corpului care nu implică artera principală distală stângă pot fi adesea tratate cu un singur stent scurt. Cu toate acestea, aceleași strategii utilizate pentru efectuarea PCI de bifurcație se aplică și bolii LMCA care implică principalul distal stâng și/sau ostiul arterelor descendente anterioare stângi sau circumflexe stângi. Din cauza limitărilor angiografiei, utilizarea IVUS

FIGURA 17-4 Clasificarea Medina a leziunilor de bifurcație. (Redesenat din Latib A, Colombo A: Boala de bifurcație: ce știm, ce ar trebui să facem? JACC Cardiovasc Interv 1:218-26, 2008.)

FIGURA 17-e2 Algoritm pentru intervenția coronariană percutanată (PCI) a leziunilor de bifurcație coronariană. Înainte de PCI, ultrasunetele intravasculare (IVUS) pot fi utilizate pentru a determina compoziția plăcii, dimensiunea, locația, distribuția și dimensiunea vasului de referință. Rezerva fracționată de flux (FFR) poate fi utilizată pentru a evalua semnificația hemodinamică a oricăror ramuri cu leziuni intermediare (adică, stenoză 50% până la 70%). Dacă lungimea leziunii ramurilor laterale (SB) (L) este > 10 mm și diametrul vasului (D) este > 2,5 mm, atunci o strategie cu două stent trebuie luată în considerare a priori. În caz contrar, tehnica cu un singur stent cu stentarea provizorie SB ar trebui utilizată pentru toate celelalte leziuni. În urma tratamentului cu ramura principală (MB), dacă pacientul are dureri toracice, are un flux TIMI mai mic de 3 sau un FFR mai mic de 0,80 în SB sau este complicat de o disecție care limitează fluxul, atunci tehnica de optimizare proximală (adică, utilizarea unui balon scurt pentru a corecta orice deformare a stentului MB proximal care ar putea împiedica accesul SB cu succes) ar trebui să fie urmată de reîncrucișarea cu succes a SB. angioplastie SB și/sau stentare. În cele din urmă, inflația finală de sărut ar trebui folosită în toate cazurile. Imagistica post-IVUS poate fi luată în considerare pentru a optimiza rezultatul final al evaluării complicațiilor, inclusiv subexpansiunea stentului. (Adaptat de la Depta JP, Patel Y, Singh J: Bifurcation lesions. În Greenberg B, etal., eds: Clinical Decision Support: CARDIOLOGY, Wilmington, DE: Decision Support in Medicine, 2013)

Abordarea intervenției coronariene percutanate în infarctul miocardic

ar trebui luate în considerare atunci când este fezabil din punct de vedere tehnic pentru a evalua cu exactitate distribuția plăcii în LMCA și ramurile sale. În STEMI, dacă LMCA este vasul vinovat, atunci PCI ar trebui luată în considerare la pacienții cu grad TiMi <3 flux20 În NSTEMI, decizia de a trata boala LMCA cu PCI sau CABG ar trebui să fie supusă unei evaluări prompte folosind o abordare de echipă cardiacă pentru a evalua complexitatea bolii coronariene (de exemplu, SYNTAX [Synergy Between Cardy Interventionary Coronary Score]), cu intervenție chirurgicală TAX. riscul chirurgical (adică scorul STS [Society of Thoracic Surgery]) și alte comorbidități pentru a determina cea mai bună strategie de revascularizare folosind expertiza locală și preferințele pacientului.20 În general, rezultatele clinice comparând PCI și CABG sunt similare, cu o rată mai mare de revascularizare cu PCI și risc crescut de accident vascular cerebral cu CABG20. CAD, CABG este de obicei preferată față de PCI, iar PCI este favorizată la pacienții cu un scor SYNTAX scăzut (<22) sau un risc chirurgical ridicat (STS > 5%).

Leziuni aorto-ostiale

Leziunile aorto-ostiale sunt definite în mod obișnuit ca o leziune la 3 mm de originea vasului (adică, artera coronară principală stângă, artera coronară dreaptă sau vasul coronarian anormal). Boala aorto-ostială poate fi dificil de diagnosticat doar cu angiografie și ar trebui luată în considerare o suspiciune ridicată pentru prezența ei cu amortizarea formei de undă de presiune cu angajarea cateterului coronarian. IVUS și FFR sunt utile pentru a determina gradul de stenoză sau, respectiv, semnificația hemodinamică, în leziunile care sunt intermediare sau nedeterminate la angiografie IVUS poate fi, de asemenea, utilizat pentru a evalua distribuția plăcii, dimensiunea vasului și pentru a marca ostium în timpul desfășurării stentului. spasmul se va rezolva de obicei prin administrarea intracoronară de nitroglicerină (100 până la 200 gg). Boala aorto-ostială poate fi rezistentă la angioplastie și

stentare din cauza reculului din straturile musculare și elastice ale aortei. DES sunt preferate în leziunile aorto-ostiale față de BMS din cauza ratei mai mici de restenoză.20

Grefa de venă safenă

PCI a SVG este asociată cu o rată semnificativ mai mare de IM periprocedural și complicații acute din cauza ateroembolizării și eliberării de substanțe vasoactive în microcirculația din aval, ceea ce poate duce la lipsa refluxului. SVG-urile sunt mai friabile decât boala coronariană nativă și predispuse la embolizare distală cu manipulare în timpul PCI. În STEMI, aproximativ 2% până la 3% dintre pacienți au antecedente de CABG și aproximativ jumătate dintre pacienții anteriori CABG vor avea un SVG care este vasul vinovat. anterior, dispozitivele de protecție embolice ar trebui luate în considerare în timpul PCI SVG pentru a îmbunătăți rezultatele clinice. DES sunt preferate în PCI SVG comparativ cu BMS din cauza reducerii rezultatelor clinice adverse și a revascularizării repetate.70

Leziuni calcificate

Leziunile calcificate sunt mai puțin susceptibile de a provoca SCA cu sau fără supradenivelare a segmentului ST în comparație cu ruptura sau eroziunea plăcii. În timpul PCI, calcificarea extinsă poate fi o provocare tehnic. Poate fi dificil să se livreze fire de ghidare, baloane sau stenturi în arterele calcificate din cauza rigidității acestora. Calcificarea poate fi, de asemenea, incredibil de rezistentă la dilatarea balonului de înaltă presiune, ceea ce poate duce la o subexpansiune a stentului (adică, un predictor al trombozei acute a stentului). Aterectomia rotațională ar trebui utilizată pentru arterele calcificate atunci când dilatarea balonului este inadecvată sau există o incapacitate de a traversa o leziune cu un balon sau un stent.20 Dispozitivul de aterectomie cel mai frecvent utilizat este dispozitivul de aterectomie rotațională Rotablator (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts), care îndepărtează placa folosind un dispozitiv de rotație rapidă (00000005060000000016000000506000000000100000000010001600010001) freză de aterectomie cu așchii de diamant încorporate pe suprafață. Majoritatea operatorilor vor folosi o singură freză mai mică (1,5 sau 1,75 mm) pentru modificarea plăcii, pentru a permite dilatarea eficientă a balonului și extinderea completă a stentului.

REVASCULARIZARE NEVINĂ

O zonă de controversă semnificativă în ICP în IM acut, în primul rând la pacienții cu STEMI, este să se ia în considerare revascularizarea sau „stentarea preventivă" a leziunilor non-inculpate.72 În IM acut, pacienții cu CAD multivasale au o rată semnificativ mai mare de evenimente cardiace adverse, inclusiv deces și reinfarct, comparativ cu pacienții cu CAD cu un singur vas. În timpul IM, s-a sugerat că tulburările fiziopatologice care conduc la ruperea plăcii vasului vinovat sunt generalizate pe întreaga vasculară coronariană, ducând la destabilizarea plăcii și la vulnerabilitate în teritoriile nevinovate.72

Datele observaționale și studiile prospective au fost neconcludente cu privire la eficacitatea și siguranța revascularizării multivasale în STEMI. În studiul multicentric PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarct), pacienții (n = 465) cu STEMI au

suferit PCI cu leziuni vinovate și au fost randomizați pentru PCI preventivă nestadializată a oricăror leziuni semnificative angiografic (>50% stenoză cu diametrul) versus nicio intervenție preventivă ulterioară după 2 luni, 73 PCI semnificative. a redus un compus de moarte cardiacă, IM nonfatal și angină refractară în comparație cu nicio PCI preventivă (Figura 17-5A). Beneficiul stentării preventive a fost încă prezent atunci când a fost limitat la moartea cardiacă sau la IM non-fatal și nu s-au observat diferențe între ratele trombozei stentului între cele două grupuri. Spre deosebire de studiile anterioare ale revascularizării multivasale în STEMI, PRAMI nu a permis PCI în stadii. Astfel, o comparație între PRAMI și literatura publicată anterior este dificilă. În CvLPRIT (procesul PCI complet versus doar cu leziune primară), pacienții cu STEMI (n = 296) au fost randomizați la ICP complet în spital față de ICP doar pentru vasul vinovat; 64% dintre pacienții din grupul cu revascularizare completă au suferit ICP nevinovat în momentul PCI primară.74,75 Obiectivul primar compozit al mortalității de toate cauzele, IM recurent, insuficiență cardiacă și revascularizare determinată de ischemie a fost semnificativ redus la 12 luni la pacienții care au suferit revascularizare completă a vaselor în spital în comparație cu PCI fără probleme (figura 1). 17-5B). În studiile observaționale, revascularizarea completă pare a fi benefică la pacienții care prezintă NSTE-ACS.76,77 Dovezi suplimentare privind revascularizarea nonculprit sunt disponibile în studiile efectuate la pacienții cu STEMI și NSTE-ACS, care ar trebui să clarifice în continuare eficacitatea și siguranța PCI nonculprit în IM acut.

Tratament

234

196

168

166

144

146

122

118

96

89

74

67

50

PCI preventiv

Fără PCI preventiv 231

Complet:

Doar IRA:

150

146

131

122

129

118

128

116

125

111

108

98

73

68

FIGURA 17-5 Estimările Kaplan-Meier pentru rezultatele clinice în studiile PRAMI și CvLPRIT. (A) În studiul PRAMI, pacienții (n = 465) cu supradenivelare de ST a infarctului miocardic (STEMI) care au fost randomizați la intervenția coronariană percutanată (ICP) preventivă fără stadii au avut rate semnificativ mai scăzute ale rezultatului primar (moarte cardiacă, infarct miocardic nonfatal [IM] și refractare (angină preventivă) cu un vas vascular refractar. urmărire medie de 23 de luni.) (B) În CvLPRIT, revascularizarea completă a redus semnificativ evenimentele adverse cardiace majore (mortalitate de orice cauză, IM recurent, insuficiență cardiacă și revascularizare determinată de ischemie) la 12 luni la pacienții cu STEMI (n = 296) în comparație cu PCI a vasului vinovat singur. CI, Interval de încredere. (Adaptat de la Wald DS, et al: Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarct. N Engl J Med 369:1115-23, 2013; and Gershlick AH, et al: Randomized trial of complete

versus lesion-only revascularization in patients subvinging primary percutane intervention for STEMIRIT multi-vascular percutanee CLP proces J Am Coll Cardiol 65:963-72, 2015.)

INFARCTUL MIOCARDICII CU ELEVAȚIA ST: CÂND ESTE NECESARĂ BYPASSUL CORONAR?

CABG urgent sau urgent (<1%) este rareori necesară la pacienții care prezintă STEMI. CABG ar trebui luată în considerare la pacienții cu anatomie adecvată pentru CABG dacă: (1) PCI nu poate fi efectuată sau nu are succes și există ischemie persistentă și/sau instabilitate hemodinamică; (2) pentru repararea chirurgicală a unei complicații mecanice postinfarct; sau (3) pentru o aritmie ventriculară care pune viața în pericol cauzată de ischemie și stenoză principală stângă (>50%) sau CAD cu trei vase.78 CABG nu trebuie efectuat pentru angină persistentă și o zonă mică de miocard viabil la pacienții stabili hemodinamic sau PCI complicată de nereflux. artera legată de infarct (adică, fluxul TIMI 3), CABG poate fi de asemenea luată în considerare dacă o zonă mare de miocard este expusă riscului.

SUPORT HEMODINAMIC PERCUTAN

Dispozitivele de asistență hemodinamică percutanată oferă un suport circulator superior în comparație cu farmacoterapia. Beneficiile includ (1) menținerea perfuziei organelor, (2) prevenirea șocului sistemic, (3) reducerea intracardiacului.

presiunile de umplere pentru ameliorarea congestiei pulmonare și (4) scăderea volumelor telediastolice ale ventriculului stâng și îmbunătățirea perfuziei miocardice.79 Dispozitivele disponibile, indicațiile și complicațiile acestora sunt discutate în capitolul 27. În STEMI, suportul circulator mecanic trebuie început înainte de PCI la pacienții cu șoc cardiogen refractar la terapia medicală, în ciuda timpului de întârziere. Suportul circulator mecanic poate fi utilizat și la pacienții care suferă de PCI cu risc înalt80 și poate fi luat în considerare la pacienții cu boală LMCA, CAD multivasală severă sau un ultim conduct rămas cu o fracțiune de ejecție mai mică de 35% supuși PCI provocatoare sau prelungite.79

COMPLICAȚII CORONARE ȘI MANAGEMENT

Fără reflux

No-reflow este o complicație cunoscută a PCI și definită ca flux sanguin coronarian redus sau perfuzie, în ciuda restabilirii permeabilității epicardice. În IM acut, incidența nerefluxului este de 2,3% și apare mai frecvent la pacienții mai în vârstă, STEMI, întârziere prelungită de la debutul simptomelor până la prezentare, șoc cardiogen, lungime mai mare a leziunii, leziuni complexe (tip C), leziuni de bifurcație sau TIMI mai puțin de gradul 3 debit înainte de revascularizare. 2,20; P <.001).81 Poate apărea și în timpul PCI a leziunilor SVG sau utilizarea aterectomiei rotaționale. Mecanismele responsabile pentru absența refluxului sunt multifactoriale și includ leziuni și disfuncții microcirculatorii ischemie-reperfuzie și

embolizare distală (vezi capitolul 24).82 În ciuda rezultatelor neconcludente privind eficacitatea clinică a aspirației trombusului în timpul PCI primară, trombectomia de aspirație reduce riscul de apariție a unui STEMI fără flux mare și poate fi utilă la pacienții cu un STEMI fără flux. O serie de agenți farmacologici au fost studiați pentru prevenirea sau tratamentul nerefluxului, inclusiv adenozină, blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil), epinefrină, GPI, nitroglicerină, nitroprusiat și trombolitice. Când nu are loc refluxul, o abordare rezonabilă ar fi utilizarea adenozinei, nitroprusiatului sau verapamilului. GPI-urile și aspirația manuală pot fi utilizate dacă nu are loc refluxul în cazul unei sarcini reziduale mari de trombus.

Perforație coronariană

În timpul PCI, perforația coronariană apare la 0,2% până la 0,6% dintre pacienți și este mai mare la pacienții cu leziuni complexe sau cu utilizarea aterectomiei rotaționale. Majoritatea perforațiilor coronariene sunt autolimitate, pot fi clasificate în funcție de criteriile Ellis (Tabelul 17-6) și sunt gestionate în funcție de severitate. Recunoașterea imediată a oricărei perforații coronariene și ocluzia promptă cu balon proximală față de zona de extravazare a contrastului în vasul perforat este primordială. De obicei, sunt necesare umflări prelungite ale balonului (>10 minute), ceea ce ar trebui să oprească fluxul de sânge în pericard. În acest timp, pacienții pot fi stabilizați hemodinamic. Decizia de a efectua pericardiocenteza de urgență trebuie dictată de hemodinamica pacientului. Dacă este disponibil, un cateter cu balon de perfuzie poate fi utilizat pentru a asigura fluxul sanguin distal dincolo de locul de ocluzie a balonului pentru a perfuza miocardul în timpul umflărilor prelungite ale balonului. Gestionarea ulterioară va depinde de severitatea, localizarea și răspunsul la ocluzia balonului. Perforațiile mici pot fi complet sigilate doar cu umflarea balonului. Perforația coronară distală de la ghidajele coronare poate fi gestionată cu ocluzie cu balon sau aspirație cu microcateter pentru a colapsa vasul distal, dar dacă sângerarea persistă, atunci embolizarea poate fi luată în considerare cu ajutorul unor spirale, dopuri vasculare, tromb, grăsime subcutanată sau adeziv de fibrină. Un avertisment la embolizarea distală este că, de obicei, va avea ca rezultat un vas oclus la locul embolizării. Dacă sângerarea persistă în ciuda ocluziei prelungite cu balon, poate fi plasat un stent acoperit cu politetrafluoretilenă. Perforațiile coronariene de tip III duc de obicei la tamponare cardiacă, iar pentru acest tip de perforație trebuie implantat un stent acoperit. Inversarea anticoagulării intraprocedurale ar trebui evitată la pacienții supuși stentului acoperit (adică, din cauza riscului de tromboză a stentului atunci când anticoagularea este complet inversată). La anumiți pacienți (de exemplu, o intervenție chirurgicală anterioară CABG), o efuziune hemoragică poate fi focală și poate autotampona perforația. Chirurgia cardiacă de urgență trebuie luată în considerare pentru sângerare persistentă și/sau compromis hemodinamic în ciuda pericardiocentezei.

Tromboza stent: intraprocedurală și acută

Consorțiul de Cercetare Academică a standardizat definiția trombozei stent în definită, probabilă sau posibilă.83 Momentul trombozei stent este definit ca intraprocedural (înainte de finalizarea PCI), acută (<24 ore), subacută (24 ore până la 30 de zile), tardivă (>30 zile

până la 1 an) sau foarte târziu (>1 an). Incidența trombozei de stent în primul an este de aproximativ 1%, majoritatea aparând în primele 30 de zile. În infarct miocardic acut, riscul de tromboză a stentului crește treptat la pacienții cărora li se efectuează PCI în cadrul NSTEMI și STeMi.84-85 Într-un registru mare olandez

Analiza a 21.009 de pacienți care au suferit PCI, proporția trombozei de stent care a fost acută, subacută, tardivă și foarte tardivă a fost de 32%, 41%, 13% și, respectiv, 14%.86 Predictorii clinici asociați cu tromboza stentului includ factori clinici, anatomici și procedurali care contribuie la întreruperea factorilor majori ai DAPT17 tromboza de stent.

Dezvoltarea trombozei intraprocedurale de stent (adică, tromb nou sau în creștere în sau în apropierea unui stent recent instalat înainte de sfârșitul PCI) este o preocupare majoră și un risc pentru evenimente clinice adverse grave. IM acut, sarcina mare de trombus, leziunile fără reflux și bifurcație cresc riscul de tromboză intraprocedurală a stentului. Cele mai multe cazuri de tromboză de stent intraprocedurală apar la pacienții supuși ICP pentru IM acut. Dacă apare tromboza intraprocedurală sau acută a stentului, apare ocluzia acută a vasului stentat și trebuie gestionată în consecință. Dacă apare tromboza de stent intraprocedurală, este important să se verifice ACT pentru a determina dacă anticoagularea subterapeutică ar fi putut contribui la eveniment. Aspirarea manuală a trombului este de obicei necesară în cazul trombozei de stent. Imagistica intravasculară este cheia pentru a determina dacă o problemă mecanică a dus la tromboza stentului (de exemplu, disecția care limitează fluxul), care va dicta strategiile de tratament. Farmacoterapia suplimentară, inclusiv GPI, poate fi utilă. Dacă tromboza stentului apare la clopidogrel, iar complianța a fost verificată, se recomandă adesea trecerea la un inhibitor ADP P2Y12 mai puternic. O considerație importantă în prevenirea trombozei stent la pacienții care prezintă IM complicat de șoc cardiogen este potențialul de absorbție gastrointestinală slabă a medicamentelor orale. În aceste cazuri, poate fi necesar

TABELUL 17-7 Predictori asociați cu tromboza stentului

Variabile clinice

IM acut (STEMI >> NSTEMI)

Nerespectarea sau întreruperea tratamentului cu clopidogrel

Scăderea biodisponibilității clopidogrelului

Diabet zaharat

Insuficiență renală

Insuficiență cardiacă congestivă, în special disfuncție ventriculară stângă

Brahiterapie anterioară

Malignitate

Consumul de cocaina

Variabilele anatomice

Leziuni lungi

Vase mai mici

Boala multivasală

Leziuni de bifurcație

Factori procedurali

Stentarea ramurilor laterale

Stent subexpansiunea

Apoziție incompletă a peretelui (pentru tromboza tardivă sau foarte tardivă a stentului)

Boala reziduală a fluxului de intrare și ieșire

Disecție persistentă

Tehnica zdrobirii

Stent suprapus

Tromb rezidual

Anticoagularea subterapeutică în timpul PCI

Flux TIMI post-PCI <3

Fără aspirină înainte de PCI

IM, infarct miocardic; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de ST; PCI, intervenție coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic.

Adaptat după Mauri L, Bhatt DL: Percutaneous coronary intervention. În Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. ed 10. Philadelphia: Saunders, 2015, p. 1258. administrați o perfuzie prelungită cu GPI sau cangrelor pentru a asigura o inhibare adecvată a trombocitelor până când administrarea orală a medicamentelor este adecvată.

Durata optimă a terapiei antiplachetare duale după intervenția coronariană percutanată: prevenirea trombozei stent

Ghidurile au recomandat ca DAPT să fie continuat timp de 12 luni după PCI și/sau MI acut.2,4,20 Dovezile sugerează că DES din a doua generație au rate mai scăzute de tromboză stent decât DES din prima generație.87 Considerațiile care ghidează durata DAPT la pacienții cu IM acut, inclusiv cei tratați cu PCI, sunt detaliate în capitolul A, beneficiile alternative și discuțiile alternative35. atunci când se ia în considerare tipul de stent și durata DAPT la candidații pentru PCI este esențial.

Urmărirea PRACTICĂ SPITALARĂ DUPĂ INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ PRIMARĂ

Evaluare a doua zi după intervenția coronariană percutanată

După PCI după IM, locul (locurile) de acces vascular trebuie examinat îndeaproape pentru complicații. Pacienții trebuie încurajați să deambuleze în spital pentru a evalua reapariția simptomelor și orice complicații ale accesului vascular femural care pot fi exacerbate cu deambularea. Important este că o revizuire a medicamentelor actuale este vitală, în special o discuție despre utilizarea și efectele adverse ale medicamentelor antiplachetare utilizate pentru prevenirea trombozei stent. În plus, este important să aveți o discuție la ce să vă așteptați după externare, cu planuri pentru o vizită inițială de urmărire (vezi capitolul 34).

Evaluarea biomarkerului

Evaluarea de rutină a biomarkerilor cardiaci după revascularizare nu este recomandată după PCI. Majoritatea pacienților vor avea biomarkeri cardiaci crescuti în momentul PCI în IM acut. Utilizarea clinică a verificării de rutină a biomarkerilor cardiaci după revascularizarea cu succes în PCI este minimă și ar trebui utilizată numai pentru pacienții cu simptome recurente înainte de externare. Este dificil de evaluat pentru reinfarct folosind biomarkeri cardiaci în perioada de infarct acut după PCI, în special cu troponinele cardiace, care pot rămâne crescute timp de 14 zile după un IM acut (vezi capitolul 23).4 O excepție este situația unei complicații coronariene, în care biomarkerii cardiaci sunt măsurați în mod obișnuit.

Managementul durerii toracice recurente

Aproximativ 30% până la 40% dintre pacienți dezvoltă dureri în piept după PCI. Cauza poate varia de la noncardică la care pune viața în pericol (de exemplu, tromboza stent). Evaluarea inițială ar trebui să includă o electrocardiogramă (ECG) și biomarkeri cardiaci și evaluarea utilizării medicamentelor anti-ischemice, predominant nitroglicerină. ECG trebuie evaluat cu atenție pentru orice modificări ischemice noi sau agravate sau alte cauze ale durerii toracice în IM (de exemplu, pericardită postinfarct). Poate fi dificil de evaluat pentru reinfarct pe un ECG la pacienții cu IM, în special STEMI (vezi capitolul 23). Toți pacienții trebuie să facă un ECG imediat după PCI, indiferent de prezentarea clinică, care poate fi util pentru comparație la pacienții cu dureri toracice recurente. Dacă supradenivelările de segment ST sunt mai grave sau sunt noi după PCI, trebuie efectuată imediat angiografia coronariană pentru a exclude tromboza stentului. În ciuda frecvenței durerii toracice recurente, majoritatea pacienților nu vor avea modificări ECG noi. Dacă durerea toracică este severă și refractară la tratamentul medical, ar trebui să se ia în considerare și repetarea

angiografiei coronariene. La pacienții cu dureri toracice recurente, este important să se revizuiască filmele PCI, care pot dezvălui o complicație coronariană ratată sau potențiale teritorii nerevascularizate care ar putea explica simptomele ischemice. Pacienții pot dezvolta, de asemenea, durere din cauza unei leziuni vasculare locale a vasului (adică durere de întindere), care este de obicei benignă.

Monitorizarea disfuncției renale

Leziunea renală acută (sau nefropatia indusă de substanță de contrast) apare la aproximativ 7% dintre pacienții după PCI, iar 0,3% dintre acești pacienți vor necesita hemodializă.88 Important, riscul de mortalitate în spital este de 10% și 34% la pacienții cu insuficiență renală acută sau hemodializă, respectiv boală cardiogenă cronică de bază, STEMI, șoc renal de bază sever88. (rata de filtrare glomerulară [GFR] <30 ml/min per 1,73 m2) sunt predictori independenți puternici ai injuriei renale acute.88 Funcția renală nu trebuie monitorizată în mod obișnuit după PCI, dar ar trebui evaluată la pacienții cu boală renală cronică (GFR <60 ml/min per 1,73 ml/min la 1,73 ml de contrast de 1,73 ml/m29) sau care au primit un contrast mare de 29 ml/28 ml.

Când este sigură externarea după un infarct miocardic cu supradenivelare tratat cu intervenție coronariană percutanată primară?

Lipsesc dovezi cu privire la siguranța descărcării precoce după STEMI. În Statele Unite, durata mediană a șederii în era actuală a PCI primară ca abordare dominantă a terapiei de reperfuzie este de aproximativ 3 zile pentru pacienții cu STEMI, ceea ce este semnificativ mai scurt în comparație cu alte țări.90 O analiză a registrului a examinat rezultatele clinice de 30 de zile după PCI primară la pacienții cu STEMI cu vârsta mai mare de 65 de ani. evenimente cardiace în comparație cu durate de spitalizare de 4 până la 5 zile, dar analiza a arătat că externarea în aceeași zi sau a doua zi după PCI primară a fost asociată cu o supraviețuire mai mică și rezultate clinice mai proaste. Acest studiu sugerează că descărcarea de gestiune după 48 de ore după STEMI este sigură la pacienții selectați.

REZUMAT

PCI este principala strategie de tratament pentru STEMI și majoritatea pacienților cu NSTEMI. Inovațiile în accesul vascular, echipamentul, designul stentului, dispozitivele adjuvante de diagnostic și terapeutice și imagistica intravasculară au îmbunătățit siguranța și eficacitatea PCI în IM. Farmacoterapia utilizată în timpul și după PCI este în continuă evoluție pentru a reduce evenimentele ischemice și a minimiza sângerarea. Pe măsură ce apar noile tehnologii, PCI va continua să evolueze ca tratament de elecție pentru IM acut.

Referințe

Mozaffarian D, et al.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-actualizare 2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, Circulation 131: e29-e322, 2015.

O'Gara PT, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Circulation 127:e362-425, 2013.

Bradley EH, și colab.: Eforturile naționale de îmbunătățire a timpului de la ușă la balon rezultate de la Door-to-Balon Alliance, J Am Coll Cardiol 54:2423-2429, 2009.

Amsterdam EA, et al.: Ghidul AHA/ACC 2014 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Circulation 130:e344-426, 2014.

Navarese EP, et al.: Timing optim al strategiei invazive coronariene în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: o revizuire sistematică și meta-analiză, Ann Intern Med 158:261-270,

2013.

Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.: Intervenția invazivă timpurie versus întârziată în sindroamele coronariene acute, NEngl J Med 360:2165-2175, 2009.

Bangalore S, Bhatt DL: Acces și închidere arterială femurală, Circulation 124:e147-156, 2011.

Cilingiroglu M, și colab.: Accesul la artera femurală prin micropunctură ghidată fluoroscopic pentru inserarea tecii de calibru mare, J Invasive Cardiol 23:157-161, 2011.

Seto AH, et al.: Ghidarea cu ultrasunete în timp real facilitează accesul arterial femural și reduce complicațiile vasculare: FAUST (Femoral Arterial Access With Ultrasound Trial), JACC Cardiovasc Interv 3:751-758, 2010.

Valgimigli M, și colab.: Cateterizarea coronariană transradială și intervenția pe întregul spectru al rezultatelor testului Allen, J Am Coll Cardiol 63:1833-1841, 2014.

Byrne RA, et al.: Acces vascular și închidere în angiografia coronariană și intervenția percutanată, Nat Rev Cardiol 10:27-40, 2013.

Jolly SS, et al.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană și intervenția la pacienții cu sindroame coronariene acute (RIVAL): un studiu randomizat, grup paralel, multicentric, Lancet 377:1409-1420, 2011.

Romagnoli E, și colab.: Investigație randomizată radială versus femurală în sindromul coronarian acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiul RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome), J Am Coll Cardiol 60:2481-2489, 2012.

Bernat I, et al.: Infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST tratat prin abordare radială sau femurală într-un studiu clinic randomizat multicentric: studiul STEMI-RADIAL, J Am Coll Cardiol 63:964-972,

2014.

Karrowni W, și colab.: Acces radial versus femural pentru intervenții percutanate primare la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, JACC Cardiovasc Interv 6:814-823, 2013.

Baklanov DV, și colab.: Prevalența și rezultatele intervenției coronariene percutanate transradiale pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: analiză din Registrul național de date cardiovasculare (2007-2011), J Am Coll Cardiol 61:420-426, 2013.

Valgimigli M, și colab.: Accesul radial versus femural la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși unui tratament invaziv: un studiu multicentric randomizat, Lancet 385:2465-2476, 2015.

Wimmer NJ, et al.: Întârzierea reperfuziei cu intervenția coronariană percutanată transradială pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: ar putea fi acceptabile unele întârzieri? Am Heart J 168:103-109, 2014.

Schulz-Schupke S, și colab.: Comparația dispozitivelor de închidere vasculară față de compresia manuală după puncția arterei femurale: studiul clinic randomizat ISAR-CLOSURE, JAMA 312:1981-1987, 2014.

Levine GN, et al.: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, J Am Coll Cardiol 58:e44-122, 2011.

Ellis SG, și colab.: Corelates and outcomes of retroperitoneal hemorage complicating percutanous coronary intervention, Catheter Cardiovasc Interv 67:541-545, 2006.

Bellemain-Appaix A, și colab.: Asocierea pretratamentului cu clopidogrel cu mortalitatea, evenimentele cardiovasculare și sângerarea majoră în rândul pacienților supuși intervenției coronariene percutanate: o revizuire sistematică și meta-analiză, JAMA 308:2507-2516, 2012.

Wallentin L, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 361:1045-1057, 2009.

Mehran R, și colab.: Bivalirudină la pacienții supuși angioplastiei primare pentru infarct miocardic acut (HORIZONS-AMI): rezultatele pe 1 an ale unui studiu controlat randomizat, Lancet 374: 1149-1159, 2009.

Brener SJ, et al.: Tromboza de stent intra-procedurală: un nou factor de risc pentru rezultate adverse la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate pentru sindroame coronariene acute, JACC Cardiovasc Interv 6:36-43, 2013.

Steg PG, et al.: Bivalirudin a început în timpul transportului de urgență pentru PCI primar, N Engl J Med 369:2207-2217, 2013.

Shahzad A, și colab.: Heparină nefracționată versus bivalirudină în intervenția coronariană percutanată primară (HEAT-PPCI): un studiu deschis, controlat, randomizat, Lancet 384:1849-1858, 2014.

HanY și colab.: Bivalirudin vs heparin cu sau fără tirofiban în timpul intervenției coronariene percutanate primare în infarctul miocardic acut: studiul clinic randomizat BRIGHT, JAMA 313:1336-1346, 2015.

Cavender MA, Sabatine MS: Bivalirudin versus heparin la pacienții planificați pentru intervenție coronariană percutanată: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, Lancet 384:599-606, 2014.

Bhatt DL, Topol EJ: Rolul actual al inhibitorilor glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute, JAMA 284:1549-1558, 2000.

Depta JP, Bhatt DL: Noi abordări pentru inhibarea trombocitelor și coagularea, Annu Rev Pharmacol Toxicol 55:373-397, 2015.

White HD și colab.: Reducerea evenimentelor ischemice imediate cu cangrelor în PCI: o analiză comună a studiilor CHAMPION folosind definiția universală a infarctului miocardic, Am Heart J 163:182-190 e4, 2012.

Bhatt DL și colab.: Efectul inhibării trombocitelor cu cangrelor în timpul PCI asupra evenimentelor ischemice, N Engl J Med 368:1303-1313, 2013.

Genereux P, și colab.: Impact of intraprocedural stent thrombosis during percutaneous coronary intervention: insights from the CHAMPION PHOENIX Trial (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention), J Am Coll Cardiol 9-614:96, 1.

Rubboli A, et al.: Managementul optim al pacienților cu anticoagulare orală supuși stentului arterei coronare. Prezentare generală a 10-a aniversare, Thromb Haemost 112:1080-1087, 2014.

Ruiz-Nodar JM, și colab.: Utilizarea terapiei anticoagulante și antiplachetare la 426 de pacienți cu fibrilație atrială supuși intervenției coronariene percutanate și implicații de implantare de stent pentru riscul de sângerare și prognostic, J Am Coll Cardiol 51:818-825, 2008.

Steinberg BA, și colab.: Utilizarea și rezultatele asociate cu bridging-ul în timpul întreruperilor anticoagulării la pacienții cu fibrilație atrială: constatări din Registrul de rezultate pentru un tratament mai bine informat al fibrilației atriale (ORBIT-AF), Circulation 131:488-494, 2015.

DewildeWJ, și colab.: Utilizarea clopidogrelului cu sau fără aspirină la pacienții care iau terapie anticoagulantă orală și suferă de intervenție coronariană percutanată: un studiu deschis, randomizat, controlat, Lancet 381:1107-1115, 2013.

Fiedler KA, și colab.: Durata terapiei triple la pacienții care necesită anticoagulare orală după implantarea de stent cu diluare medicamentoasă: Trial ISAR-TRIPLE, J Am Coll Cardiol 65:1619-1629, 2015.

Bhatt DL: Când este un dublu mai bun decât un TRIPLU? Stentarea la pacienții cu fibrilație atrială, J Am Coll Cardiol 65:1630-1632, 2015.

Mockel M, și colab.: Comparație între stentarea directă cu implantarea convențională a stentului în infarctul miocardic acut, Am J Cardiol 108:1697-1703, 2011.

Dziewierz A, et al.: Impact of direct stenting on outcome of patients with ST-deviation myocardial infarct transfered for primary percutanous coronarian intervention (din registrul EUROTRANSFER), Catheter Cardiovasc Interv 84:925-931, 2014.

Bavry AA, Bhatt DL: Utilizarea adecvată a stenturilor cu eluție de droguri: echilibrarea reducerii restenozei cu preocuparea trombozei tardive, Lancet 371:2134-2143, 2008.

Brar SS, și colab.: Utilizarea stenturilor cu eluție de droguri în infarctul miocardic acut: o revizuire sistematică și meta-analiză, J Am Coll Cardiol 53:1677-1689, 2009.

Sabate M, și colab.: Stent cu eluție de everolimus versus stent de metal goale în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (EXAMINARE): Rezultatele de 1 an ale unui studiu controlat randomizat, Lancet 380: 1482-1490, 2012.

Bhatt DL: EXAMINAREA noilor stenturi cu eluție de droguri-top of class!, Lanc^ 380:1453-1455, 2012.

Sabate M, și colab.: Comparația dintre noua generație de medicamente cu eluție cu stenturi metalice goale la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: o analiză combinată a EXAMINĂRII (evaluarea clinică a stentului Xience-V în infarctul miocardic acut) și EL COMFORTABLE-COMPENSABILĂ DE ANIMARE COMBATĂRĂ DE AMI. Studii cu stenturi metalice goale în infarctul miocardic cu supradenivelare ST), JACC Cardiovasc Interv 7:55-63, 2014.

Raber L, și colab.: Efectul stenturilor cu eluție de biolimus cu polimer biodegradabil față de stenturile metalice goale asupra evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu infarct miocardic acut: studiul randomizat COMFORTABLE AMI, JAMA 308:777-787, 2012.

Natsuaki M, și colab.: Rezultatul de doi ani al unui studiu randomizat care compară stenturile de a doua generație cu diluare medicamentoasă folosind polimer biodegradabil sau durabil, JAMA 311:2125-2127, 2014.

Byrne RA, et al.: Terapia cu balon acoperit cu medicamente în boala coronariană și a arterei periferice, Nat Rev Cardiol 11:13-23, 2014.

Stone GW, și colab.: Evaluarea prospectivă, randomizată, multicentrică a unui stent acoperit cu plasă de polietilenă tereftalat Micronet (MGuard) în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: Procesul MASTER, J Am Coll Cardiol 60:1975-1984, 2012.

Mintz GS: Utilitatea clinică a imagisticii și fiziologiei intravasculare în boala coronariană, J Am Coll Cardiol 64:207-222, 2014.

Witzenbichler B, și colab.: Relația dintre ghidarea cu ultrasunete intravasculare și rezultatele clinice după stenturile cu eluție de medicamente: evaluarea terapiei antiplachetare duale cu stenturi cu eluție de medicamente (ADAPT-DES), Circulation 129:463-470, 2014.

Oviedo C, et al.: Clasificarea cu ultrasunete intravasculare a distribuției plăcii în bifurcațiile arterei coronare principale stângi: unde este localizată cu adevărat placa? Circ Cardiovasc Interv 3:105-112, 2010.

Tonino PA, și colab.: Severitatea angiografică versus funcțională a stenozelor arterei coronare în rezerva de flux fracțională a studiului FAME versus angiografia în evaluarea multivasale, J Am Coll Cardiol 55:2816-2821, 2010.

Tonino PA, și colab.: Rezerva de flux fracționară versus angiografia pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate, N Engl J Med 360:213-224, 2009.

De Bruyne B, și colab.: PCI ghidată de rezervă de flux fracțional versus terapia medicală în boala coronariană stabilă, N Engl J Med 367:991-1001, 2012.

Chiang A, și colab.: Variație procedurală în performanța intervenției coronariene percutanate primare pentru infarctul miocardic cu supradenivelare ST: un studiu bazat pe SCAI al cardiologilor intervenționali din SUA, Catheter Cardiovasc Interv 83:721-726, 2014.

Kumbhani DJ, et al.: Trombectomia prin aspirație la pacienții supuși angioplastiei primare: totalitatea datelor până în 2013, Catheter Cardiovasc Interv 84:973-977, 2014.

Frobert O, și colab.: Aspirația de tromb în timpul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST, N Engl J Med 369:1587-1597, 2013.

Jolly SS și colab.: Studiu randomizat al PCI primară cu sau fără trombectomie manuală de rutină, N Engl J Med 372:1389-1398, 2015.

Stone GW și colab.: Protecția microcirculatorii distale în timpul intervenției coronariene percutanate în infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: un studiu controlat randomizat, JAMA 293:1063-1072, 2005.

Latib A, Colombo A: Boala de bifurcație: ce știm, ce ar trebui să facem? JACC Cardiovasc Interv 1:218-226, 2008.

Dudek D și colab.: Impactul leziunii țintă de bifurcare asupra rezultatelor angiografice, electrocardiografice și clinice ale pacienților supuși intervenției coronariene percutanate primare (din studiul Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct [HORIZONS-AMI]), Eurointervention 9:817-823, 2013.

Singh J, și colab.: O abordare provizorie modificată de stentare a leziunilor de bifurcație coronariană: aplicarea clinică a „tehnicii cu balon închis", JInterv Cardiol 25:289-296, 2012.

Gao XF, și colab.: Strategia de stenting pentru bifurcarea arterei coronare cu stenturi cu eluție de medicamente: o metaanaliză a nouă studii randomizate și revizuire sistematică, EuroIntervention 10:561-569, 2014.

PatelY, et al.: Impactul ultrasunetelor intravasculare asupra rezultatelor clinice pe termen lung în tratamentul leziunilor ostiale coronariene, Catheter Cardiovasc Interv 87:232-240, 2016.

Welsh RC, et al.: Pacienți cu bypass coronarian anterior cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, JACC Cardiovasc Interv 3:343-351, 2010.

Nikolsky E, și colab.: Comparație a rezultatelor pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST cu grefa anterioară de bypass coronarian (din studiul Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct [HORIZONS-AMI]), Am J Cardiol 1111:1867, 111:1867.

Mehilli J, și colab.: Stenturi cu eluție de medicamente versus bare-metal în leziunile grefei de venă safenă (ISAR-CABG): un studiu de superioritate controlat randomizat, Lancet 378:1071-1078, 2011.

Dong L, și colab.: Comparație a caracteristicilor plăcii în îngustări cu infarctul miocardic cu supradenivelare a ST (STEMI), angina pectorală non-STEMI/Instabilă și boala coronariană stabilă (din substudiul ADAPT-DES IVUS), Am J Cardiol 115:860-866, 2015.

Pollack A, et al.: Preventive stenting in acute myocardial infarct, JACC Cardiovasc Interv 8:131138, 2015.

Wald DS, și colab.: Studiu randomizat de angioplastie preventivă în infarctul miocardic, N Engl J Med 369:1115-1123, 2013.

Gershlick AH, și colab.: Studiu randomizat de revascularizare completă versus doar leziune la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate primare pentru STEMI și boala multivasală: studiul CvLPRIT, J Am Coll Cardiol 65:963-972, 2015.

Bhatt DL: Știm cu adevărat CvLPRIT în infarctul miocardic? Sau doar stent toate leziunile? J Am Coll Cardiol 65:973-975, 2015.

Shishehbor MH, et al.: În angina instabilă sau în sindromul coronarian acut non-segmentul ST, ar trebui pacienții cu boală coronariană multivasală să fie supuși stentului multivasal sau numai pentru vinovați? J Am Coll Cardiol 49:849-854, 2007.

Zapata GO, și colab.: Stentul coronarian percutanat doar pentru culpe sau multivasale la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: urmărire pe un an, JInterv Cardiol22:329-335, 2009.

Hillis LD, et al.: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery greft surgery. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Society of Cardiovascular Anesthesiologists și Society of Thoracic Surgeons, J Am Coll Cardiol 58:e123-210, 2011.

Rihal CS, et al.: 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Declarație de consens de experţi clinici privind utilizarea dispozitivelor de suport circulator mecanic percutanat în îngrijirea cardiovasculară: aprobată de Asociația Americană a Inimii, Societatea Cardiologică din India și Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervention; Afirmarea valorii de către Asociația Canadiană de Cardiologie Intervențională-Asociația Canadienne de Cardiologie d'intervention, J Am Coll Cardiol 65:e7-e26,

2015.

Myat A, și colab.: Dispozitive de asistență circulatorie percutanată pentru intervenția coronariană cu risc ridicat, JACC Cardiovasc Interv 8:229-244, 2015.

Harrison RW, et al.: Incidența și rezultatele fenomenului de nereflux în timpul intervenției coronariene percutanate în rândul pacienților cu infarct miocardic acut, Am J Cardiol 111:178184, 2013.

Niccoli G, et al.: No-reflow: again prevention is better than treatment, Eur Heart J 31:2449-2455, 2010.

Cutlip DE și colab.: Puncte finale clinice în studiile cu stent coronarian: un caz pentru definiții standardizate, Circulation 115:2344-2351, 2007.

Aoki J, și colab.: Tromboza precoce a stentului la pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu stenturi cu diluare de droguri și stenturi metalice goale: studiul Strategiei de triaj pentru cateterizare acută și intervenție urgentă, Circulation 119:687-698, 2009.

Wiviott SD, și colab.: Terapia intensivă antiplachetă orală pentru reducerea evenimentelor ischemice, inclusiv tromboza stentului la pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu intervenție coronariană percutanată și stenting în studiul TRITON-TIMI 38: o subanaliza unui studiu randomizat, Lancet 371:1835, 371:1835.

van Werkum JW, și colab.: Predictorii trombozei stentului coronarian: Registrul olandez de tromboză a stentului, J Am Coll Cardiol 53:1399-1409, 2009.

Tada T și colab.: Riscul de tromboză a stentului printre stenturile metalice goale, stenturile cu eliberare de droguri de prima generație și stenturile cu eliberare de droguri de a doua generație: rezultate dintr-un registru de 18.334 de pacienți, JACC Cardiovasc Interv 6:1267-1274, 2013.

Tsai TT, et al.: Incidența contemporană, predictorii și rezultatele leziunii renale acute la pacienții supuși unor intervenții coronariene percutanate: perspective din registrul NCDR Cath-PCI, JACC Cardiovasc Interv 7:1-9, 2014.

Gurm HS și colab.: Dozarea de contrast bazată pe funcția renală pentru a defini limitele sigure ale mijloacelor de contrast radiografic la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate, J Am Coll Cardiol 58:907-914, 2011.

Kociol RD, et al.: Variația internațională și factorii asociați cu readmisia în spital după infarctul miocardic, JAMA 307:66-74, 2012.

Swaminathan RV și colab.: Durata șederii în spital și rezultatele clinice la pacienții vârstnici cu STEMI după PCI primară: Un raport de la National Cardiovascular Data Registry, J Am Coll Cardiol 65:1161-1171, 2015.

Practică clinică/Controverse

Selectarea terapiei anticoagulante inițiale

Johanne Silvain, Lee Nguyen și Gilles Montalescot

INTRODUCERE

Conținând formarea și propagarea trombilor

Reperfuzia miocardică de succes și durabilă este scopul terapiei antitrombotice inițiale, inclusiv anticoagularea și terapia antiplachetă (vezi capitolul 19). După ruptura sau ruptura inițială a plăcii vulnerabile (vezi capitolul 3), substratul fiziopatologic comun al sindromului coronarian acut (SCA), endoteliul deteriorat și expunerea miezului lipidic duce la aderența și agregarea trombocitelor, urmată aproape instantaneu de activarea cascadei de coagulare și formarea unei trombozii inițiale (18-1-Abogat).

O etapă cheie în acest proces este activarea protrombinei la trombină (factorul IIa), care transformă fibrinogenul circulant în fibre de fibrină, formând scheletul trombului coronarian și conducând la stabilizarea acestuia (vezi figurile 18-1B și 18-1C). Evoluția trombului poate culmina cu rezolvarea cu vindecare asimptomatică, o ocluzie subtotală a arterei coronare care duce la un NSTEMI sau la un tromb complet ocluziv prezentând ca STEMI. Ca urmare, terapia anticoagulantă inițială este indicată la toți pacienții cu IM, în absența contraindicațiilor. Clasa de anticoagulant și regimul de dozare depind de tipul de IM și dacă anticoagulantul urmează să fie utilizat ca adjuvant la PCI sau fibrinoliză.

Deși tratamentul cu heparină, ca anticoagulant parenteral prototip, are o rațiune patobiologică puternică și s-a înrădăcinat în managementul clinic al IM, dovezile din studiile clinice care demonstrează direct eficacitatea heparinei în IM sunt modeste. Cu toate acestea, rațiunea utilizării anticoagulantelor în IM a fost susținută de studiile ulterioare cu anticoagulante mai noi, cum ar fi heparinele cu greutate moleculară mică (HBPM).

PREZENTARE GENERALĂ A MEDICAMENTELOR ANTICOAGULANTE DISPONIBILE

Deși terapia anticoagulantă adjuvantă poate duce la o mică îmbunătățire a restabilirii inițiale a fluxului în

artera coronară trombotică, rolurile sale principale sunt menținerea permeabilității după reperfuzia cu succes, prevenirea reocluziei și reducerea riscului de complicații trombotice ale PCI. Opțiunile pentru terapia anticoagulantă inițială includ patru medicamente principale: heparină nefracționată (HNF), HBPM (de exemplu, enoxaparină), fondaparinux și bivalirudin. UFH și enoxaparina sunt cele mai frecvent utilizate anticoagulante la nivel mondial. Ambele sunt produse biologice care sunt derivate din țesuturile mucoase (de exemplu, intestine de porc sau bovine). Dezavantajele inerente au condus la dezvoltarea

anticoagulantelor sintetice, cum ar fi fondaparinux și bivalirudin. Mecanismul de acțiune al fiecăruia dintre acești patru agenți este ilustrat în Figura 18-2 și comparat în Tabelul 18-1.

Heparină nefracționată

UFH a fost primul anticoagulant utilizat în tratamentul IM. UFH este un amestec heterogen de mucopolizaharide, cu o greutate moleculară cuprinsă între 2000 și 30.000 Da (în mare parte 15.000 până la 18.000), care leagă și activează antitrombina, crescând foarte mult efectele inhibitoare ale antitrombinei asupra trombinei. Antitrombina activată inhibă mai mulți factori de coagulare, inclusiv factorul Xa, rezultând un efect anticoagulant. Deoarece acțiunile sale sunt prin legarea de antitrombină, UFH este clasificată ca un inhibitor indirect al trombinei (vezi Figura 18-2). Deoarece UFH este slab absorbită atunci când este injectată pe cale subcutanată (SC), administrarea intravenoasă (IV) este calea preferată de administrare.

Un dezavantaj major al UFH este variabilitatea semnificativă a răspunsului său terapeutic. Compoziția eterogenă și eliminarea variabilă a HNF prin reticulul endoplasmatic are ca rezultat o variabilitate marcată a răspunsului terapeutic interpacient și necesită o monitorizare atentă a intensității anticoagulantei cu timpul de coagulare activat (ACT) sau cu timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT). HNF poate provoca, de asemenea, o trombocitopenie mediată imunologic, cunoscută și sub numele de trombocitopenie indusă de heparină (HIT), care este rară (2% până la 3% dintre pacienți), dar care poate pune viața în pericol. Alte dezavantaje ale UFH includ o creștere a activării și agregării trombocitelor, o dependență de antitrombină pentru inhibarea activității trombinei, o sensibilitate la factorul 4 plachetar și o incapacitate de a inhiba trombina legată de cheag.

Chiar și cu nomogramele standardizate de dozare bazate pe greutate, mai puțin de o treime din măsurătorile inițiale aPTT sunt în intervalul terapeutic. Efectul anticoagulant al HNF se disipează rapid, în câteva ore după întrerupere. În primele 24 de ore după întreruperea heparinei, există riscul de reactivare a procesului de coagulare și, prin urmare, un risc crescut tranzitoriu de evenimente ischemice recurente în ciuda tratamentului adjuvant cu aspirină. Dorința de a depăși dezavantajele UFH a stimulat interesul pentru dezvoltarea anticoagulantelor alternative.

Din punct de vedere istoric, dozele mari de HNF au fost utilizate în fibrinoliză sau PCI pentru a depăși complicațiile trombotice; cu toate acestea, studiile au arătat că aceste doze mai mari au fost asociate cu o rată mai mare de sângerare fără un efect asupra obiectivelor ischemice și că eficacitatea a fost păstrată la dozele mai mici. Dozele inițiale de UFH utilizate în PCI (până la 175 UI/kg) au fost reduse treptat la 140, 100, 85, 70, 60 și 50 UI/kg în ultimele studii când au fost utilizați inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (GPI). Un model similar a fost arătat cu ACT țintă pentru intervalul optim al eficacității UFH, sugerând că fereastra terapeutică pentru UFH este relativ îngustă.

Heparine cu greutate moleculară mică

HBPM sunt o clasă de compuși derivați din heparină cu greutăți moleculare cuprinse între 2000 și 10.000 Da (Tabelul 18-2). În virtutea legării sporite a HBPM-antitrombinei la factorul Xa, HBPM au o activitate echilibrată anti-Xa și anti-IIa, activitatea relativă împotriva factorului Xa versus IIa depinzând de greutatea moleculară a moleculei; cu cât HBPM este mai greu

Moleculă

Acţiune

Efect

Secvenţa de pentazaharide

Lanţ lung de polizaharidă

UFH

Trombina (Factor IIa)

Inhibarea trombinei (Factor IIa) prin antitrombină

Acțiune catalitică prin modificarea conformațională: centrul reactiv antitrombină mai accesibil

Antitrombina

Factorul Xa

Inhibarea factorului Xa prin antitrombină

Pentazaharidă Polizaharidă scurtă

lanţ de secvenţă

lv»wJ 1

HBPM

Acțiune catalitică prin modificarea conformațională: centrul reactiv la antitrombină mai accesibil

Pentazaharidă

secvenţă

Fondaparinux

Acțiune catalitică prin modificarea conformațională: centru reactiv antitrombină mai mult accesibil

Antitrombina

18

Factorul Xa

Inhibarea factorului Xa prin antitrombină

Bivalirudin

Factorul Xa

Inhibarea factorului Xa prin antitrombină

Trombina (Factor IIa)

Inhibarea directă a factorului IIa (trombină) care se aplică pe trombina legată și nelegată

Selectarea terapiei anticoagulante inițiale

FIGURA 18-2 Acțiunea anticoagulantelor disponibile. În virtutea unei proporții mai mari de lanțuri scurte de polizaharide, care catalizează doar inhibarea FXa, HBPM au o activitate relativă mai mare împotriva FXa. Cu toate acestea, lanțurile mai lungi din HBPM inhibă și FIIa.LMWH, heparină cu greutate moleculară mică; UFH, heparină nefracţionată.

TABELUL 18-1 Proprietățile farmacologice ale anticoagulantelor parenterale

AT, trombina activata; HIT trombocitopenie indusă de heparină; IV, intravenos; SC, subcutanat; UFH, heparină nefracţionată.

este, cu cât o activitate relativă anti-IIa este mai mare (vezi Figura 18-2). Enoxaparina este cea mai studiată și utilizată HBPM pentru tratamentul SCA. HBPM reprezintă aproximativ o treime din greutatea moleculară a UFH, conferind o biodisponibilitate mai mare care permite administrarea pe cale SC. Alte avantaje ale enoxaparinei includ un efect anticoagulant stabil și fiabil, fără a fi nevoie de monitorizare, cu condiția ca dozarea în funcție de greutate să fie utilizată și insuficiența renală să fie absentă.

Odată legată de antitrombină, enoxaparina oferă o specificitate mai mare pentru factorul Xa în comparaţie cu HNF, producând o blocare sporită a cascadei de coagulare în amonte de generarea trombinei. Raportul de inhibare a factorului Xa/IIa variază între agenţi și este de 3 la 1 pentru enoxparină. HIT este de 20 de ori mai puţin frecventă cu enoxaparină decât cu HNF, dar poate apărea totuși. Pe lângă aceste acțiuni anticoagulante, enoxaparina poate avea unele proprietăți antiinflamatorii și nu activează trombocitele.

Principalul dezavantaj al enoxaparinei este eliminarea sa renală, care în prezenţa disfuncției renale poate duce la acumularea în timp cu injecții repetate (>3 injecții). Similar cu HNF, enoxaparina a fost utilizată în doze mari în primele studii de fază II, cum ar fi TIMI 11A (Tromboliza în infarctul miocardic), care a demonstrat că dozele mai mari de 1,0 mg/kg nu trebuie utilizate din cauza sângerării excesive.

Fondaparinux

Fondaparinux este o pentazaharidă sintetică care a fost dezvoltată pentru a avea o structură chimică similară domeniului site-ului activ de legare a antitrombinei al heparinei (vezi Figura 18-2).

Acest medicament extrem de selectiv induce modificări conformaționale, conducând la o inhibare puternică a factorului Xa și, astfel, la reducerea generării de trombine. Spre

deosebire de HNF și HBPM, fondaparinuxul nu are efect inhibitor asupra trombinei (factorul IIa) în sine. Fondaparinux inhibă factorul Xa prin legarea reversibil, cu o afinitate mare pentru antitrombină. La fel ca HBPM, dar într-o manieră mai selectivă, vizează această etapă din amonte în cascada de coagulare a generării de trombine (Figura 18-3).

Avantajele fondaparinuxului includ 100% biodisponibilitate după injectarea SC și un timp de înjumătățire lung de 15 până la 17 ore, ceea ce permite administrarea o dată pe zi. Fondaparinuxul este eliminat în principal pe cale renală și este contraindicat dacă clearance-ul creatinei este mai mic de 30 ml/min. Are un efect anticoagulant previzibil, fără cerință de monitorizare și fără reactivitate încrucișată cu anticorpii asociați cu HIT. Fondaparinux este insensibil la inactivarea de către proteinele de neutralizare a heparinei eliberate de trombocite. Prin urmare, monitorizarea numărului de trombocite nu este necesară, la fel ca și monitorizarea activității anti-Xa. Studiile de fază II au evaluat diferite doze de

TABELUL 18-2 Comparația preparatelor cu heparină cu greutate moleculară mică*

*SCA, Sindrom coronarian acut; Da, dalton; FDA, Food and Drug Administration. *În ordinea descrescătoare a activității relative anti-Xa:anti-IIa.*

Factorul tisular

formare

FIGURA 18-3 Țintele de anticoagulare. AT, Antitrombina; FXa, factor X activat; Ila, Factorul II activat; HBPM, heparină cu greutate moleculară mică.

fondaparinux intravenos (2,5 și 5,0 mg) comparativ cu HNF, iar doza mai mică de 2,5 mg a fost selectată datorită profilului său bun de siguranţă.

Bivalirudin

Bivalirudina și hirudina sunt medicamente sintetice care sunt inhibitori direcți ai trombinei (IIa). Mai mulți inhibitori direcți ai trombinei au fost testați de-a lungul timpului, dar numai bivalirudina a ajuns la utilizare clinică în setările PCI și ACS. Spre deosebire de HNF și HBPM, bivalirudina inactivează atât trombina în fază lichidă, cât și trombina legată de cheaguri, cu o activare mai mică a trombocitelor. Deoarece nu se leagă de proteinele plasmatice, efectul anticoagulant al bivalirudinei este mai previzibil. Bivalirudina este eliminată prin rinichi. Efectul bivalirudinei poate fi urmărit cu teste de coagulare de rutină (aPTT și ACT).

Studiile inițiale de fază II au testat diferite regimuri de medicament, începând cu doze mici în bolus de 0,5 și 0,75 mg/kg, care au fost considerate insuficiente pentru PCI, iar primul studiu mare a utilizat doze mai mari (doză în bolus de 1,0 mg/kg urmată de o perfuzie de 4 ore de 2,5 mg/kg pe oră și o perfuzie de 2,5 mg/kg pe oră și o perfuzie de 20,04 mg/kg per oră). oră) în comparație cu dozele mari de HNF (175 UI/kg) pentru ICP. Ulterior, atât bolusul, cât și doza de perfuzie au fost reduse (0,75 mg/kg bolus plus 1,75 mg/kg pe oră pe durata PCI) cu incertitudine cu privire la durata optimă a perfuziei după PCI.

Alte anticoagulante parenterale

Alte terapii de anticoagulare parenterală au fost dezvoltate și testate în studii clinice. Otamixaban este un inhibitor sintetic al factorului Xa direct intravenos, cu debut și/sau compensare rapidă, cinetică liniară și fără eliminare renală semnificativă. Cu toate acestea, în comparație cu HNF și eptifibatidă, medicamentul nu a reușit să prezinte un beneficiu în studiul mare de fază III Tratamentul sindroamelor coronariene acute cu Otamixaban (TAO) (n = 13 229 de pacienți) al SCA și a planificat PCI precoce.4

REG-1, primul din clasa sa, era compus din două componente, primul fiind un inhibitor specific și sintetic al factorului IX, pegnivacogin, iar al doilea un antidot injectabil și specific al medicamentului activ, anivamersen.5 Deși o astfel de combinație pare ideală pentru situații de urgență, reacțiile alergice la medicament au dus la încetarea dezvoltării acestei molecule. Oligonucleotida antisens factor XI (ISIS 416858) care reduce în mod specific nivelurile de factor XI în comparație favorabilă cu enoxaparina în prevenirea trombozei după artroplastia genunchiului.

Monitorizarea terapiei anticoagulante disponibile

Monitorizarea biologică a efectului anticoagulant al diferitelor medicamente disponibile nu este obligatorie pentru toți agenții. Pentru HNF, fereastra terapeutică este îngustă; astfel, necesită monitorizarea frecventă a activității sale anticoagulante. Doi biomarkeri diferiți sunt utilizați în mod obișnuit pentru a monitoriza activitatea UFH. Unul este aPTT, care poate fi obținut la mai puțin de 1 oră, are o țintă optimă de 50 până la 75 de secunde și corespunde de 1,5 până la 2,5 ori limita superioară a normalului. Peste aceste valori crește riscul de complicații hemoragice, fără alte beneficii antitrombotice; sub aceste valori, efectul antitrombotic este insuficient. Al doilea biomarker disponibil este ACT, care poate fi utilizat pentru monitorizarea HNF în timpul PCI, dar nu a fost legat de un prognostic îmbunătățit.

Enoxaparina poate fi monitorizată în mod fiabil prin evaluarea nivelului de activitate anti-Xa într-un test de laborator cromogen standard. Deși datele au arătat că, cu un protocol standard ajustat pentru greutate și funcție renală (mai mult de 90% dintre pacienți sunt în fereastra terapeutică), nivelurile insuficiente de anti-Xa în timpul PCI la pacienții cu SCA au fost legate de un risc crescut de deces și evenimente ischemice în perioada periprocedurală. Nu există o abordare ușoară pentru monitorizarea enoxaparinei. ACT nu este suficient de discriminant pentru monitorizarea terapiei cu HBPM. Testele (de exemplu, testul Hemonox la pat) au fost dezvoltate și validate într-o cohortă de pacienți6, dar aceste teste nu au fost

adoptate în practică de rutină deoarece nivelul de enoxaparină se află în fereastra terapeutică la 95% dintre pacienți.

Fondaparinux nu are o influență semnificativă asupra variabilelor uzuale care monitorizează activitatea anticoagulante, cum ar fi aPTT, ACT, protrombină și timpii de trombină și necesită un test anti-Xa adaptat care utilizează o curbă standard adecvată.

Concentrația plasmatică a bivalirudinei se corelează bine cu testele de coagulare (aPTT și ACT), care pot fi utilizate pentru a monitoriza activitatea anticoagulantă a bivalirudinei în același mod ca HNF. În studiul Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2, a fost mandatat să verifice ACT după bolusul inițial de bivalirudină, cu un bolus suplimentar în cazul unui ACT scăzut. Cu toate acestea, farmacocinetica și farmacodinamia bivalirudinei sunt de așa natură încât ACT scăzute au fost găsite doar la 2% până la 3% dintre pacienți și, prin urmare, nu este necesar să se monitorizeze de rutină gradul de anticoagulare pentru utilizarea pe termen scurt ca adjuvant la PCI.

Pe scurt, singurul anticoagulant care necesită monitorizare de rutină este HNF. Cu toate acestea, meta-analizele au arătat că testul disponibil la noptieră pentru ACT are o corelație slabă cu complicațiile ischemice sau hemoragice.

Inversarea terapiei anticoagulante

Deoarece sângerarea rămâne o complicație importantă a terapiei anticoagulante, disponibilitatea unui antidot este importantă pentru medic. Sulfatul de protamină poate fi utilizat într-o concentrație echimolară pentru a inhiba UFH și, într-o măsură mai mică, inhibă efectul anticoagulant al enoxaparinei. Protamina nu are efect asupra fondaparinuxului sau bivalirudinei. Din cauza timpului scurt de înjumătățire al bivalirudinei, este rezonabilă așteptarea până la sfârșitul efectului său după încetarea tratamentului. În cazul fondaparinuxului, în prezent nu există un antidot specific disponibil. Factorul recombinant Vila a fost recomandat, dar este asociat cu un risc crescut de complicații trombotice.

TERAPIA ANTICOAGULANTA INITIALA

Infarct miocardic cu supradenivelare ST tratat cu intervenție percutanată primară

Deși a fost studiată pe larg, anticoagularea în timpul PCI primară rămâne controversată (vezi și capitolul 17). Pacienții supuși ICP primară trebuie să primească o combinație de terapie antiplachetă duală (vezi capitolul 19) cu asocierea unui anticoagulant parenteral. Fondaparinux prezintă un posibil pericol legat de tromboza cateterului, nu este recomandat ca anticoagulant în această situație și nu este discutat în această secțiune. Sunt utilizate trei opțiuni pentru a susține PCI primară: HNF, bivalirudină sau enoxaparină, toate administrate intravenos. Ghidurile societății profesionale pentru terapia anticoagulantă în STEMI tratate cu PCI primară sunt rezumate în Tabelul 18-3.

Heparină nefracționată în timpul intervenției coronariene percutanate primare

Un bolus intravenos de HNF adaptat la utilizarea concomitentă a unui GPI și titrat la un timp ACT adecvat este o strategie familiară și bine testată pentru terapia anticoagulantă inițială la momentul PCI primară pentru STEMI. UFH are o recomandare de clasa I atât în ghidurile Colegiului American de Cardiologie (ACCF)/American Heart Association (AHA) cât și al Societății Europene de Cardiologie (ESC),7 dar are și un nivel de evidență C din cauza absenței studiilor controlate cu placebo care să evalueze UFH în ICP primară. Dozarea trebuie să urmeze recomandările standard pentru PCI (bolus inițial 70 până la 100 U/kg când nu este planificat niciun GPI sau 50 până la 60 U/kg când este de așteptat utilizarea GPI).

Enoxaparină versus heparină nefracționată pentru intervenția coronariană percutanată primară

Enoxaparina nu este, în general, utilizată în Statele Unite ca terapie adjuvantă pentru PCI primară. Cu toate acestea, enoxaparina intravenoasă (0,5 mg/kg urmată de profilactic 40 mg SC) a fost sugerată de mai multe studii non-randomizate și de un studiu internațional deschis randomizat (ATOLL [Infarctul miocardic acut tratat cu angioplastie primară și enoxaparină intravenoasă sau heparină nefracționată și ischemică scurtă și scăzută la B. Urmărirea pe termen lung]) să fie posibil mai previzibilă și mai fiabilă decât HNF în ICP primară.8 Criteriul final compozit primar de deces la 30 de zile, complicație de IM, eșec procedural și sângerare majoră nu a fost redus semnificativ (reducerea riscului relativ 17%; p = 0,063). Analizele exploratorii prespecificate au arătat reduceri ale obiectivului secundar principal de deces, infarct miocardic recurent sau SCA sau revascularizare urgentă și în alte obiective secundare compozite, cum ar fi decesul sau stopul cardiac resuscitat, decesul sau complicația IM. Important, sângerarea nu a fost crescută cu enoxaparină comparativ cu HNF. În analiza exploratorie per-protocol a studiului ATOLL9, care a fost relevantă pentru mai mult de 87% din populația studiată, enoxaparina IV a fost superioară HNF în reducerea obiectivului primar (risc relativ [RR], 0,76; interval de încredere [IC] 95%, 0,62 până la 0,94; P = 0,62 până la 0,94; p = . 0,36; 95% CI, 0,18 până la 0,74; P = 0,003) și sângerare majoră (RR, 0,46; 95% CI, 0,21 până la 1,01; P = 0,050), care au contribuit la îmbunătățirea beneficiului clinic net (RR, 0,45%, 0,46; .0002) la pacienții cărora li s-a efectuat ICP primar.

Într-o revizuire sistematică și o meta-analiză a enoxaparinei versus HNF în ICP,10 care a regrupat studiile nerandomizate, analiza post-hoc a studiilor randomizate și studiul randomizat ATOLL, 10.243 de pacienți au suferit ICP primar pentru STEMI fie cu enoxaparină, fie cu HNF (Figura 18-4). În această meta-analiză, enoxaparina a fost asociată cu o reducere semnificativă a RR de 48% a mortalității cu o reducere relativă a enoxaparinei (RR, 0,52; 95% CI, 0,42 până la 0,64; P < 0,001), o reducere a decesului sau IM (RR, 0,61; 95% CI, . 0,70%; reducerea complicațiilor IM (RR, 0,70; 95% CI, 0,62 până la 0,80; P < 0,001), precum și o reducere a incidenței hemoragiilor majore (RR, 0,72; 95% CI, 0,56 până la 0,93; P = 0,01). Astfel de rezultate au fost coroborate de alții.11,12 Într-o altă metaanaliză, combinația HBPM cu un GPI a fost considerată prima alegere pentru eficacitate și a treia alegere pentru siguranță în spatele bivalirudinei și HNF (Tabelul 18-4).13 Autorii au

menționat, de asemenea, că riscul de sângerare ar putea fi redus prin utilizarea unei abordări radiale cu rată înaltă, așa cum a fost folosită și în practica de rutină în majoritatea țărilor europene. 17). Această combinație a fost considerată de autorii meta-analizei ca fiind cea mai bună abordare, echilibrând eficacitatea cu siguranța păstrată (Figura 18-e1).14

Pe baza acestor considerații și a experienței clinice cu enoxaparina în alte situații PCI, enoxaparina este recomandată ca un anticoagulant alternativ rezonabil în timpul PCI primară în ghidurile ESC (clasa IIa) și poate fi preferată față de HNF (vezi Tabelul 18-3). Cu toate acestea, în ghidurile ACCF/AHA, enoxaparina nu apare ca o alegere pentru anticoagulare în timpul STEMI tratat cu PCI primară (vezi Tabelul 18-3).

Bivalirudin versus heparină nefracționată pentru intervenția coronariană percutanată primară

Mai multe studii randomizate au evaluat bivalirudina în cadrul PCI primar (Figura 18-5). După descoperirile inițiale ale studiului HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct) (vezi capitolul 17),15 bivalirudinei a primit o recomandare de clasa I în ghidurile internaționale. În special, s-a observat că bivalirudina are rezultate similare în ceea ce privește evenimentele ischemice, o creștere a trombozei precoce a stentului și o reducere a obiectivului primar din cauza reducerii sângerării majore în comparație cu HNF, împreună cu utilizarea de rutină a unui GPI (Figurile 18-6A și 18-6B). Studiile ulterioare au inclus grupuri de control cu antagoniști contemporani P2Y12 și fără utilizarea de rutină a unui GPI.

Studiul deschis EUROMAX (angiografia sindromului coronarian acut de ambulanță europeană)16 a comparat o strategie de bivalirudină prespitalicească cu heparină (în cea mai mare parte HNF) cu un

Nr. evenimente/Nr. în grup

Studiu Nr. necesar Enoxaparină Nefracţionată Risc relativ Risc relativ Pvalue Cochran Q pt.

0,4 0,6 0,8 1,0 1,2 1,4 1,6

Enoxaparină nefracționată

mai bine heparina mai bine

FIGURA 18-4 Metaanaliză a enoxaparinei versus heparină nefracţionată în intervenţia coronariană percutanată (ICP) în toate situaţiile şi în infarctul miocardic cu denivelarea ST (STEMI). CI, Interval de încredere. (De la Silvain J, și colab.:

Eficacitatea și siguranța enoxaparinei versus heparinei nefracționate în timpul intervenției coronariene percutanate: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ 344:e553,2012.)

Enoxaparină
vs
UFH

FIGURA 18-e1 Rezumatul studiilor clinice de terapie anticoagulante în intervenția coronariană percutanată primară cu diferite strategii antitrombotice (modificări relative în procente). GPI, inhibitori ai glicoproteinei plachetare IIb/IIIa; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore; UFH, heparină nefracţionată.

Selectarea terapiei anticoagulante inițiale

utilizarea mai scăzută a GPI-urilor (69%) în grupul cu heparină. Bivalirudina a fost asociată cu o reducere cu 40% a decesului după sângerare majoră cu bypass arterial non-coronar (CABG) la 30 de zile, dar beneficiul mortalității observat în studiul HORIZONS-AMI nu a fost confirmat de EUROMAX și un exces de tromboză a stentului a fost confirmat în ciuda perfuziei prelungite de bivalirudină la mai mulți pacienți cu inhibitori noi P2Y1. Creșterea trombozei acute de stent a fost paralelă cu o tendință către o rată mai mare de reinfarct (1,7% față de 0,9%, respectiv; RR, 1,93; 95% CI, 0,90 până la 4,14; P = 0,08).

Un al treilea studiu randomizat, HEAT-PCI (How Effective are Antithrombotic Therapies in PPCI) a comparat bivalirudina și HNF la toți pacientii cu STEMI care au fost programați să sufere PCI primar. abordarea radială a evenimentelor hemoragice majore legate de procedură. În acest studiu, HNF a fost superioară bivalirudinei în raport cu compozitul primar de mortalitate de orice cauză, accident vascular cerebral, infarct recurent și revascularizare neplanificată a leziunii țintă, cu evenimente ischemice mai mari în grupul cu bivalirudină comparativ cu grupul cu HNF (8,7% vs. 2,13; P = 0,01), inclusiv o creștere a trombozei stent (3,4% vs. 0,9%; RR, 3,91; 95% CI, 1,61 până la 9,52; P = 0,001). Sângerarea majoră nu a fost redusă de bivalirudină (3,5% vs. 3,1%; P = 0,59).

Studiul randomizat BRAVE (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation 4)18 a examinat dacă o strategie de prasugrel plus bivalirudină a fost superioară unei strategii cu clopidogrel plus HNF la pacienții cu PCI primară. Nu s-au găsit diferențe în ceea ce privește obiectivul principal, deoarece studiul a fost întrerupt din cauza recrutării lente a pacienților. În studiul Chinese Bivalirudin in Acute Myocardial Infarct vs Heparin and GPI Plus Heparin Trial (BRIGHT) (n = 2194 de pacienți), au fost comparate trei brațe, bivalirudină cu o perfuzie post-PCI de 1,75 mg/kg pe oră pentru o durată mediană de 3 ore (n = 735), sau heparină doar cu 735 heparină, sau heparină plus tiroină. perfuzie post-PCI (n=730). La 30 de zile, bivalirudina a dus la o scădere a evenimentelor coronariene adverse majore (MACE) în

comparație atât cu heparină în monoterapie, cât și cu heparină plus tirofiban (8,8% vs. 13,2% vs. 17%, respectiv), în primul rând din cauza unei reduceri a evenimentelor hemoragice, inclusiv sângerări minore cu bivalirudină vs. (4,71% vs.

12,3%, respectiv) fără diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele cerebrale adverse majore sau tromboza stentului.19

În cele din urmă, studiul Minimizarea evenimentelor hemoragice adverse prin site-ul de acces transradial și implementarea sistemică a AngioX: Bivalirudin vs. Heparin (MATRIX) (n = 7213 pacienți) a constatat că bivalirudina nu a fost statistic superioară HNF la 30 de zile atât pentru obiectivele co-primare ale decesului, cât și evenimentelor adverse (MIM, ACE sau evenimente nete) IM sau accident vascular cerebral și sângerare non-CABG). Mai multe obiective secundare, inclusiv sângerarea majoră (1,4% față de 2,5%; P = 0,001) și decesul de orice cauză (1,7% față de 2,3%; P = 0,042) au favorizat bivalirudina. În cele din urmă, GPI a fost administrat la 4,6% din grupul cu bivalirudină și la 25,8% din grupul cu HNF. Cu toate acestea, tromboza stent clară a fost mai frecventă la pacienții tratați cu bivalirudină (1,0% vs. 0,6%; P = 0,048). În MATRIX, bivalirudina a fost dozată conform etichetei medicamentului, care a inclus o perfuzie prelungită, la discreția operatorului.

Astfel, când toate studiile și diferitele meta-analize sunt puse în perspectivă, bivalirudina fără GPI este asociată cu un risc crescut de tromboză a stentului și IM subsecvent, dar are o reducere a sângerării care este cel mai evidentă în comparație cu HNF plus utilizarea de rutină a GPI.20 Efectul rezultat asupra mortalității este inconsecvent. ESC și Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică au retrogradat recomandarea pentru bivalirudină de la clasa I la IIa la pacienții cu STEMI supuși PCI în ghidurile din 2014 privind revascularizarea miocardică. Ghidurile ACCF/AHA din 2013 pentru managementul STEMI oferă o recomandare de clasa I pentru bivalirudină ca alternativă pentru anticoagularea în timpul PCI primară (vezi Tabelul 18-3).

Infarct miocardic cu supradenivelare tratat cu fibrinoliză

Beneficiile potențiale ale terapiei acute cu anticoagulante în STEMI tratate cu fibrinoliză sunt multiple, inclusiv facilitarea permeabilității mai rapide și durabile a arterei legate de infarct și prevenirea tromboembolismului venos. Cu toate acestea, datele din studiile clinice au generat dezbateri asupra beneficiului clinic al anticoagulantelor ca parte a terapiei acute. În special, pe măsură ce terapia de reperfuzie a evoluat, relevanța datelor din studiile clinice anterioare a devenit mai puțin sigură. Cu toate acestea, date controlate cu placebo

cu HBPM utilizate ca adjuvant la regimurile de reperfuzie contemporane au oferit un sprijin suplimentar pentru administrarea acută de anticoagulante la pacienții cu STEMI tratați cu fibrinolitice. Ca atare, ghidurile actuale ale societății profesionale recomandă administrarea de terapii anticoagulante adecvate în timpul și după fibrinoliză pentru a optimiza permeabilitatea și, de preferință, până la revascularizare (dacă este efectuată) (Tabelele 18-5 și 18-6). Anticoagularea trebuie administrată timp de cel puțin 48 de ore după fibrinoliză timp de maximum 1 săptămână.

Heparină nefracționată ca adjuvant la fibrinoliză

În studiile efectuate înainte de introducerea terapiei fibrinolitice sau utilizarea pe scară largă și de rutină a acidului acetilsalicilic, administrarea precoce a UFH IV a redus evenimentele tromboembolice venoase, accidentul vascular cerebral și reinfarctul. Studiile ulterioare din era reperfuziei sunt dificil de interpretat în lumina diferențelor importante în ceea ce privește utilizarea aspirinei, tipul de fibrinolitic utilizat și doza de HNF administrată. Meta-analizele studiilor randomizate în care pacienții au primit fibrinoliză nu au demonstrat un beneficiu clar al HNF în comparație cu placebo pentru reducerea reinfarctului sau a decesului. Cu toate acestea, în general, datele din studiile clinice ridică cel puțin posibilitatea ca terapia adjuvantă cu HNF să crească permeabilitatea tardivă după administrarea de fibrinolitice specifice fibrinei. În absența unor studii clinice randomizate menite să detecteze diferențele dintre evenimentele clinice, ghidurile experților au concluzionat (clasa IIa) că este judicioasă utilizarea heparinei timp de >48 de ore cu fibrinolitice specifice fibrinei.

Dacă este utilizată, doza recomandată de HNF este un bolus IV de 60 U/kg (maximum 4000 UI) urmat de o perfuzie IV de 12 U/kg (maximum 1000 U/h timp de 24 până la 48 de ore). Dacă se administrează în timpul fibrinolizei, este obligatorie dozarea atentă și monitorizarea atentă (la 3, 6, 12 și 24 de ore), cu un aPTT țintă de 50 până la 70 de secunde, deoarece valorile mari ale aPTT (>70 de secunde) trebuie evitate deoarece sunt asociate cu o probabilitate mai mare de sângerare, și deces.

Heparină cu greutate moleculară mică ca adjuvant la fibrinoliză

Spre deosebire de dovezile incerte cu HNF, studiile cu HBPM au demonstrat un beneficiu clar în comparație cu placebo și HNF și au susținut HBPM ca tratament de elecție pentru terapia anticoagulantă adjuvantă cu fibrinolitice. În mod specific, studiile controlate cu placebo cu HBPM au confirmat importanța unei strategii anticoagulante adjuvante în terapia fibrinolizei cu îmbunătățirea permeabilității, rezoluției segmentului ST și obiective compozite de deces, reinfarct și angină recurentă sau accident vascular cerebral cântărit față de creșterea sângerării majore.

În studiul ASSENT 3 (Evaluarea siguranței și eficacității unui nou trombolitic 3), enoxaparina în comparație cu HNF a dus la o rată similară de reperfuzie a arterei infarctului, dar a redus ratele de reocluzie, reinfarct sau evenimente ischemice recurente. În studiul cu Enoxaparină și Tromboliza Reperfuziei pentru Tratamentul Infarctului Miocardic Acut Tromboliza în Infarctul Miocardic (ExTRACT-TIMI) - 25 (n = 20.475 de pacienți), enoxaparina a redus semnificativ decesul sau reinfarctul echilibrat cu o creștere a evenimentelor hemoragice majore. Beneficiile enoxaparinei față de HNF sunt evidente, indiferent de tipul de fibrinolitic administrat (streptokinază sau specific fibrinei), iar beneficiile pot ajunge la o gamă largă de subgrupuri de pacienți. Doza recomandată este un bolus IV de 30 mg, urmat 15 minute mai târziu de 1 mg/kg SC de două ori pe zi (cu maximum 100 mg pentru primele două doze) până la externarea spitalului timp de maximum 8 zile; totuși, trebuie administrată o doză mai mică de enoxaparină la pacienții cu

vârsta peste 75 de ani (fără bolus și 0,75 mg/kg SC de două ori pe zi, cu maximum 75 mg pentru primele două doze) și la cei cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei estimat <30 ml/min) cu doze SC administrate doar o dată la 24 de ore.

Fondaparinux ca adjuvant la fibrinoliză

Fondaparinux reduce rata de reocluzie a arterei legate de infarct. Mai mult, în studiul mare OASIS 6 (n = 12.092 de pacienți), fondaparinux a fost superior placebo în ceea ce privește rata decesului sau reinfarctului (HR, 0,79; 95% CI, 0,68 până la 0,92) și nu a fost superior HNF la pacienții tratați cu fibrinolitic (HR, 0,79%96, 0,95% IC, 0,95%, 0,92). 1.13). Cu toate acestea, studiul a stabilit eficacitatea unei antitrombine și, în comparație cu HNF, fondaparinux a oferit o alternativă atractivă, cu comoditatea injecțiilor SC o dată pe zi (2,5 mg o dată pe zi timp de până la 8 zile). Cu toate acestea, utilizarea sa este complicată de necesitatea administrării concomitente a unui suplimentar

final (95% Cl)

0,4 0,8 1 1,25 2,5 5

18

Favorizează bivalirudina Favorizează heparina

Bivalirudin Heparin Sângerări majore

raportul de risc (95% Cl)

FIGURA 18-6 (A) Meta-analiză a studiilor de bivalirudină versus heparină nefracţionată (HNF) asupra evenimentelor cardiovasculare majore. (B) Meta-analiză a studiilor privind bivalirudină versus HNF asupra sângerării majore stratificate prin utilizarea inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor (GPI) în brațul de control. CI, Interval de încredere. (De la Cavender MA, Sabatine MS: Bivalirudin versus heparin la pacienții planificați pentru intervenție coronariană percutanată: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Lancet 384:599-606,2014.)

Selectarea terapiei anticoagulante inițiale

antitrombină cu activitate anti-IIa dacă urmează a fi efectuată PCI. Fondaparinux nu trebuie administrat ca singur anticoagulant la pacienții trimiși pentru ICP și este contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min.

Bivalirudin ca adjuvant la fibrinoliză

Inhibitorii direcți ai trombinei hirudină și bivalirudină au fost comparați cu HNF în mai multe studii randomizate cu pacienți cu STEMI care au suferit fibrinoliză (GUSTO IIb, n = 2274;

HIT-4, n = 1208; și HERO-2, n = 17.073), toate acestea au arătat o reducere a incidenței infarctului miocardic recurent cu 25% până la 30% în comparație cu HNF fără a îmbunătăți mortalitatea. În GUSTO IIb, hirudina a scăzut decesul la 30 de zile și/sau reinfarctul (8,6% față de 14,4%; P = 0,004) în combinație cu streptokinaza, dar nu a conferit un beneficiu la pacienții tratați cu activator de plasminogen de tip tisular. În plus, la dozele studiate, atât hirudina, cât și bivalirudina au dus la rate mai mari de sângerare majoră, inclusiv sângerare intracraniană, comparativ cu HNF atunci când

III

Tratament

TABELUL 18-5 Terapia anticoagulantă inițială pentru a sprijini reperfuzia cu terapia fibrinolitică

aPTT, timp de protrombină parțial activat; COR, clasa de recomandare; CrCI, clearance-ul creatininei; IV, intravenos; LOE, nivel de evidență; UFH, heparină nefracționată.

TABELUL 18-6 Terapia antitrombotică adjuvantă pentru a sprijini intervenția coronariană percutanată de salvare după terapia fibrinolitică

utilizat în combinație cu agenți fibrinolitici. Bivalirudin nu a fost studiat cu agenți specifici fibrinei.

La pacienții cu antecedente cunoscute de HIT, este posibil să se ia în considerare bivalirudina ca o alternativă utilă la heparină pentru a fi utilizată în asociere cu streptokinaza (recomandare clasa IIa). Se recomandă dozarea conform regimului HERO 2 (un bolus de 0,25 mg/kg urmat de o perfuzie IV de 0,5 mg/kg pe oră în primele 12 ore și 0,25 mg/kg pe oră pentru următoarele 36 de ore), dar cu o reducere a vitezei de perfuzie dacă aPTT este mai mare de 75 de secunde în primele 75 de secunde.

Terapia anticoagulantă în infarctul miocardic fără supradenivelare

În plus față de terapia antiplachetare, la pacienții cu NSTEMI trebuie adăugat un anticoagulant cât mai curând posibil după prezentare.21-22 Anticoagularea este eficientă în plus față de inhibarea trombocitară, iar combinația celor două este mai eficientă decât oricare dintre tratamentele în monoterapie.23-24 Sunt disponibile mai multe opțiuni (recomandare clasa I) pentru tratamentul NSTEMI (UF, H, fondaparinux, enoxaparin, fondaparinux). Selectarea regimului optim se bazează pe considerentele strategiei utilizate (invazivă sau conservatoare medicale), ușurința de utilizare și costul. Important este că pretratamentul cu un anticoagulant nu ar trebui să întârzie angiografia și revascularizarea. O regulă generală este evitarea încrucișării între antitrombine (cu excepția adăugării HNF la fondaparinux), în special între HNF și HBPM, și întreruperea anticoagulării după PCI în majoritatea cazurilor. O prezentare generală a terapiei anticoagulante în NSTEMI este rezumată în Figura 18-7, iar recomandările societății profesionale pentru anticoagularea în NSTEMI sunt rezumate în Tabelul 18-7.

Heparină nefracționată în tratamentul infarctului miocardic fără supradenivelare ST

Anticoagularea, în mod tradițional cu HNF, a fost piatra de temelie a terapiei pentru pacienții cu NSTEMI. O meta-analiză care a regrupat șase studii care compară HNF versus

placebo sau controale netratate a arătat o reducere cu 33% a riscului de deces și IM (odds ratio [OR], 0,67; 95% CI, 0,45 până la 0,99; P = 0,04)24, cu o reducere a IM care reprezintă practic toate efectele benefice. Beneficiul a fost observat cu prețul unui risc crescut de sângerare. În terapia inițială, se recomandă un bolus de HNF ajustat în funcție de greutate (60 U/kg) urmat de perfuzia continuă de 12 U/kg pe oră, cu monitorizare frecventă (la fiecare 6 ore până la atingerea intervalului țintă și la fiecare 12 până la 24 de ore după aceea) și ajustarea dozei dacă este necesar.

În setarea PCI, HNF este administrată sub formă de bolus IV fie sub ghidare ACT (ACT în intervalul 250 până la 350 de secunde) sau într-o manieră ajustată în funcție de greutate (de obicei, 70 până la 100 UI/kg). Dozele trebuie să fie mai mici dacă sunt utilizate GPI. Din cauza variabilității marcate a biodisponibilității UFH, dozarea ghidată de ACT este necesară și recomandată, în special pentru procedurile prelungite, când poate fi necesară dozarea suplimentară. Monitorizarea răspunsului anticoagulant prin aPTT se poate face, de asemenea, conform unei nomograme standardizate, urmărind un aPTT de 50 până la 70 de secunde sau control de 1,5 până la 2,5 ori. Dacă pacientul este deja tratat cu o perfuzie IV de HNF în curs, un bolus IV suplimentar de HNF trebuie adaptat în funcție de valorile ACT. HIT este deosebit de ridicată la pacienții care utilizează HNF și mai frecventă cu durate mai lungi de tratament.

Selectarea terapiei anticoagulante inițiale

*În OASIS 5 fondaparinux a fost continuat timp de 5 zile în medie

FIGURA 18-7 Rezumatul administrării terapiei anticoagulante în infarctul miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI). ACT, timpul de coagulare activat; aPTT, timp de tromboplastină parțială activată; CrCI, clearance-ul creatininei; IV, intravenos; PCI, intervenție coronariană percutanată; SC, subcutanat; UFH, heparină nefracționată.

TABELUL 18-7 Terapia anticoagulantă recomandată în infarctul miocardic fără supradenivelare ST

COR, Clasa de recomandare; GPI, inhibitori ai glicoproteinei IIa/IIIb; IV, intravenos; HBPM, heparină cu greutate moleculară mică; LOE, nivel de evidență; NSTE-ACS, sindrom coronarian acut fără supradenivelare; PCI, intervenție coronariană percutanată; SC, subcutanat; UFH, heparină nefracționată.

Atât monitorizarea, cât și siguranța (sângerare și HIT) sunt dezavantajele majore ale acestei terapii anticoagulante tradiționale.

Heparină cu greutate moleculară mică în infarctul miocardic fără supradenivelare

HBPM, inclusiv enoxaparina, s-au dovedit eficiente în managementul medical al NSTEMI. Doza standard de enoxaparină este de 1 mg/kg SC la fiecare 12 ore, cu adaptare la o dată pe zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min. Când este adăugată la aspirină, enoxaparina duce la o reducere cu 66% a decesului sau a IM. Într-o meta-analiză a 21.945 de pacienți cu NSTE-ACS, enoxaparina a produs o reducere semnificativă statistic cu 10% a șanselor de deces sau IM la 30 de zile, comparativ cu HNF (OR, 0,90; 95% CI, 0,81 până la 0,99; P = 0,043 la pacienții care au reușit doar meta-analiza5). (n = 30.966), enoxaparina a redus decesul (RR, 0,66; 95% CI, 0,57 până la 0,76; P < 0,001), compusul de deces sau IM (RR, 0,68; 95% CI, 0,57 până la 0,81; P < 0,005 până la 0,81; P < 0,005, CIRR, 0,005, IC9, 0,005 complicații de IM (;, 966) 0,6 până la 0,85; P < 0,001) și incidența sângerării majore (RR, 0,80; IC 95%, 0,68 până la 0,95; P = 0,009). Cu toate acestea, în cel mai mare studiu (SYNERGY; N = 9978) pentru a evalua enoxaparina în rândul pacienților cu NSTE-ACS care au fost gestionați invaziv, enoxaparina nu a fost superioară HNF, dar a fost neinferioară (RR, 0,96; 95% CI, 0,86 până la 1,06). Enoxaparina a fost o alternativă sigură și eficientă la HNF, cu un exces modest de sângerare majoră. Având în vedere aceste date,

enoxaparina este o alternativă pentru anticoagulare la toți pacienții cu NSTEMI (vezi Tabelul 18-7) și este favorizată în ghidurile ACCF/AHA pentru pacienții care sunt gestionați neinvaziv.

Farmacodinamica enoxaparinei și strategia invazivă

Farmacologia enoxaparinei a fost bine studiată și este destul de previzibilă datorită proprietăților sale farmacologice și eliminării sale renale. Utilizarea IV a enoxaparinei are un profil farmacocinetic sau farmacodinamic diferit față de utilizarea SC (Figura 18-e2). Dozele testate în studiile clinice au fost în general mai mici decât dozele SC (0,5 și 0,75 mg/kg) și au atins același vârf de activitate anti-Xa decât injecția SC, dar aceasta a avut loc în 3 minute pentru o durată de 2 ore în comparație cu 2 ore pentru doza SC, care durează între 8 și 12 ore. Enoxaparina IV a fost testată în studiul STEEPLE (Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention: an International Randomized Evaluation) (n = 3528 de pacienți), care a arătat rate mai mici de sângerare cu 0,5 și 0,75 mg/kg comparativ cu pacienții cu UF fără AC. Studiul nu a fost capabil să detecteze o diferență de eficacitate între grupurile cu enoxaparină, dar doza mai mică de 0,5 mg/kg a prezentat o rată mai mică de sângerare și este doza adoptată în practica clinică în centrele în care este utilizată enoxaparina. La pacienții cu NSTE-ACS tratați în prealabil cu enoxaparină, nu se recomandă enoxaparină suplimentară în timpul PCI dacă ultima injecție SC de enoxaparină a fost administrată cu mai puțin de 8 ore înainte de PCI. Se recomandă un bolus IV suplimentar de 0,3 mg/kg dacă ultima injecție SC de enoxaparină a fost administrată cu mai mult de 8 ore înainte de ICP. Se recomandă o doză completă de enoxaparină 0,5 mg/kg IV dacă ultima doză a fost cu mai mult de 12 ore înainte, dacă pacienții nu au primit două doze SC sau dacă întârzierile sunt necunoscute.

Fondaparinux în infarctul miocardic fără supradenivelare a ST În SCA, o doză fixă zilnică de 2,5 mg de fondaparinux este o alternativă (clasa I) ca terapie anticoagulantă inițială. În studiul OASIS 5 (n = 20.078) de pacienți cu NSTE-ACS, fondaparinux a fost comparat cu enoxaparină SC 1 mg/kg de două ori pe zi timp de maximum 8 zile (în medie 5,2 zile față de 5,4 zile, respectiv), ceea ce este neobișnuit de lung. Rezultatul primar de eficacitate (deces, IM sau ischemie refractară la 9 zile) a fost similar în ambele grupuri (5,7% pentru enoxaparină vs. 5,8% pentru fondaparinux; HR, 1,01; 95% CI, 0,90 până la 1,13), îndeplinind criteriile pentru non-inferioritate. Comparativ cu enoxaparina, fondaparinux a redus sângerarea majoră cu 48% (2,2% vs. 4,1%; HR, 0,52; 95% CI, 0,44 până la 0,61; P < 0,001). O reducere a mortalității cu fondaparinux la 30 de zile (2,9% vs. 3,5%; HR, 0,83; 95% CI, 0,71 până la 0,97; P = 0,02) și la 6 luni (5,8% vs. 6,5%; HR, 0,89; 95% CI, 0,08%, P = 0,08) a fost . atribuită reducerii sângerării majore. De remarcat în ceea ce privește proiectarea comparatorului (enoxaparină) în studiu, este posibil ca dozarea excesivă de enoxaparină să fi apărut deoarece nu s-a făcut nicio ajustare a dozei la adulții în vârstă sau la pacienții cu insuficiență renală. Mai mult, o doză completă de HNF a fost administrată în laboratorul de cateter pentru ICP; aceasta a fost o strategie asociată cu mai multe sângerări într-un alt studiu (SYNERGY).

În ciuda eficacității demonstrate pentru terapia medicală, fondaparinux este asociat cu o rată mai mare de închidere bruscă a vaselor și tromb angiografic neașteptat decât HNF sau enoxaparina. În populația PCI din OASIS-5, trombul de cateter a apărut mai frecvent cu fondaparinux (0,9%) decât cu enoxaparină (0,4%). Acest exces pare a fi evitat printr-un bolus de HNF la momentul PCI. În consecință, ghidurile profesionale recomandă ca fondaparinuxul să nu fie utilizat ca unic anticoagulant pentru pacienții supuși ICP. Doza optimă de HNF care urmează să fie administrată în timpul PCI la pacienții tratați inițial cu fondaparinux a fost investigată în studiul FUTURA/OASIS-8 (Fondaparinux Trial With Unfractionated Heparin during Revascularization in Acute Coronary Syndromes) (n = 2026 pacienți), iar doza standard a fost ajustată cu 85 UI/28 kg.

Inhibitori direcți de trombină

În general, bivalirudina oferă o eficacitate similară, în timp ce scade semnificativ riscul de sângerare majoră în comparație cu heparina plus GPI sistematici pentru pacienții cu NSTE-ACS care sunt supuși PCI. La pacienții cu NSTE-ACS, se recomandă bivalirudină în doză mică de 0,1 mg/kg bolus IV, urmată de o perfuzie de 0,25 mg/kg pe oră până la PCI, iar doza trebuie modificată pentru ICP urgent sau electiv la un bolus IV de 0,75 mg/kg urmată de perfuzie de 1,75 mg/kg pe oră. ACUITY a fost un studiu deschis care a testat bivalirudina în mod specific în cadrul NSTE-ACS (n = 13819) planificat pentru o strategie invazivă. Nu a existat nicio diferență semnificativă între heparina standard plus GPI sistematici și combinația de bivalirudin plus GPI sistematic pentru obiectivul final de ischemie compozită la 30 de zile (7,3% vs. 7,7%, respectiv; RR, 1,07; 95% CI, 0,92 până la 1,23; P = 0,39%; sau pentru sângerare majoră; 5,3%; RR, 0,93; 95% CI, 0,78 până la 1,10; Un braț al studiului cu bivalirudină în monoterapie a fost neinferior față de heparină plus GPI sistematici în ceea ce privește obiectivul final al ischemiei compozite (7,8% vs. 7,3%; RR, 1,08; 95% CI, 0,93 până la 1,24; P = 0,32), dar a fost asociat cu o rată de scădere semnificativă cu 3,0,0% vs. RR, 0,53; IC 95%, 0,43 până la 0,65 P < 0,001), care s-a tradus într-un rezultat clinic net de 30 de zile (combinând eficacitatea și obiectivele de sângerare).

Cu toate acestea, la pacienții care nu au fost pretratați cu clopidogrel înainte de PCI, a fost observat un exces semnificativ de obiective ischemice (9,1% vs. 7,1%; RR, 1,29; 95% CI, 1,03 până la 1,63) cu bivalirudină în monoterapie, comparativ cu heparină și GPI. Studiul ISAR-REACT 3 (n = 4750 de pacienți stabili și instabili) a comparat HNF și bivalirudina la pacienții care

Selectarea terapiei anticoagulante inițiale

1,8 -

1.6 -

1.4 -

1.2 -

1.0

0,8

0,6

0,4

0,2

0,0

FIGURA 18-e2 Farmacodinamica enoxaparinei intravenoase (IV) versus enoxaparinei subcutanate (SC).

a primit 600 mg de clopidogrel. O rată redusă de sângerare majoră cu bivalirudină a fost compensată de o creștere a evenimentelor ischemice. Cu toate acestea, pacienții din grupul cu heparină au primit un bolus de 140 U/kg de heparină, care este de două ori doza recomandată în prezent. Pentru pacienții cu NSTEMI care au suferit PCI, studiul ISAR-REACT 4 a prezentat dovezi suplimentare în favoarea siguranței bivalirudinei în ceea ce privește sângerarea în comparație cu o combinație de HNF și GPI (abciximab).26 Trebuie remarcat faptul că majoritatea dovezilor în sprijinul bivalirudinei sunt derivate din studii în care comparatorul a fost fie în doze mari de UF plus UH GH, fie în doze mari de UFH, fie de GPI. este o combinație care nu mai este aplicată în mod obișnuit.

Infarctul miocardic tratat fără terapie de reperfuzie

În OASIS-6, fondaparinux a fost superior HNF într-un subgrup de 1641 de pacienți cu STEMI care nu au primit terapie de reperfuzie, ceea ce a demonstrat o reducere a compoziției decesului sau a IM recurent fără o creștere a sângerării severe. Prin urmare, anticoagularea cu fondaparinux și enoxaparină la pacienții cu IM nereperfuzat (STEMI sau non-STEMI) este o opțiune rezonabilă. Dacă este necesară ICP la un pacient care primește fondaparinux, HNF IV trebuie administrată în timpul procedurii, folosind aceleași doze ca pentru ICP primară, pentru a minimiza riscul de tromboză a cateterului.28

POPULAȚII CU RISC MARE

Ajustarea dozei la pacienții vârstnici

În ciuda proporției mari de pacienți adulți în vârstă în registre, acești pacienți sunt adesea excluși din studiile cu NSTE-ACS. Chiar și atunci când pacienții adulți mai în vârstă sunt recrutați în studiile clinice, cei randomizați au comorbidități substanțial mai puține decât pacienții întâlniți în practica clinică zilnică. Astfel, aplicabilitatea constatărilor din studiile clinice la pacienții adulți în vârstă întâlniți în practica clinică de rutină poate fi discutabilă. Pacienții adulți mai în vârstă prezintă un risc mai mare de sângerare cu agenți antiplachetari și anticoagulante; cu toate acestea, au cel mai mare beneficiu, atât în ceea ce privește reducerea riscului relativ cât și absolut.29 Mai mult, din cauza disfuncției renale mai prevalente la pacienții adulți în vârstă, aceștia sunt expuși mai frecvent la doze excesive de medicamente antitrombotice cu excreție renală (enoxaparină, fondaparinux și bivalirudină). Pacienții la care a fost aleasă o strategie invazivă trebuie programați pentru angiografie rapidă pentru a evita acumularea de medicamente și pentru a scurta timpul de expunere. O altă alternativă sigură este utilizarea bolusului IV de enoxaparină, care evită acumularea.

Insuficiență renală

Disfuncția renală este prezentă la 30% până la 40% dintre pacienții cu SCA. Boala renală cronică (IRC) este un predictor independent al mortalității pe termen scurt și lung și al sângerărilor majore la pacienții cu SCA. Astfel de pacienți cu risc ridicat beneficiază chiar mai mult decât pacienții fără IRC de pe urma farmacoterapiei optime30-31 Cu toate acestea, este necesară prudență, deoarece aceștia prezintă, de asemenea, un risc crescut de

sângerare din cauza comorbidităților și supraexpunere antitrombotică. Anticoagulantele (inclusiv enoxaparina, fondaparinux și bivalirudină) cu eliminare renală exclusivă sau substanțială trebuie să fie diminuate sau pot fi chiar contraindicate la pacienții cu BRC. În cazul insuficienței renale severe (clearance <30 ml/min), când fondaparinuxul sau enoxaparina sunt contraindicate, trebuie utilizat HNF. Cu toate acestea, în registrul GRACE, s-a observat o creștere a riscului de sângerare cu scăderea funcției renale cu HNF, similară cu cea observată cu HBPM.

Trombocitopenie indusă de heparină

La pacienții cu antecedente de HIT, nu trebuie utilizate nici HNF, nici HBPM, din cauza preocupărilor legate de reactivitatea încrucișată. În aceste cazuri, bivalirudina este cea mai bună opțiune pentru anticoagulare; alte opțiuni posibile sunt fondaparinux, argatroban, hirudin, lepirudin și danaparoid.

REZUMAT

Rolul critic al cascadei de coagulare în boala cardiacă ischemică acută atrage atenția ca țintă pentru intervenția terapeutică. Susținută de o bază modestă de dovezi din studiile clinice și de o rațiune patobiologică puternică, UFH a fost o bază pentru îngrijirea pacienților cu IM. HBPM sunt susținute de un corp mai solid și mai consistent de dovezi clinice pentru managementul medical acut al IM. Studiile controlate cu placebo ale HBPM au contribuit la un sprijin suplimentar valoros pentru beneficiul heparinei în SCA, iar studiile randomizate împotriva HNF au arătat o eficacitate similară (dalteparină, nadroparină) sau superioară (enoxaparină). HBPM par să ofere cel mai mare avantaj față de HNF la pacienții care sunt gestionați fără PCI precoce și sunt astfel favorizați pentru cei care urmează terapie conservatoare, la fel ca fondaparinux. Bivalirudin este o alternativă pentru terapia adjuvantă pentru PCI primară și are cel mai mare avantaj potențial la pacienții cu risc crescut de sângerare.

Referințe clasice

Antman EM, et al.: ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparină versus heparină nefracționată cu fibrinoliză pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST, NEngl J Med 354:1477-1488, 2006.

Evaluarea siguranței și eficacității unui nou regim trombolitic (ASSENT)-3 Investigatori: Eficacitatea și siguranța tenecteplazei în combinație cu enoxaparină, abciximab sau heparină nefracționată: studiul randomizat ASSENT-3 în infarctul miocardic acut, Lancet 3508:160, 52011605.

Bittl JA, et al.: Tratamentul cu bivalirudină (hirulog) în comparație cu heparină în timpul angioplastiei coronariene pentru angina instabilă sau postinfarct. Hirulog Angioplasty Study Investigators, N Engl J Med 333:764-769, 1995.

Brener SJ, și colab.: Relația dintre timpul de coagulare activat și complicațiile ischemice sau hemoragice: analiza a 4 studii clinice randomizate recente de intervenție coronariană percutanată, Circulation 110:994-998, 2004.

Eikelboom JW, și colab.: Heparină nefracționată și cu greutate moleculară mică ca adjuvanti la tromboliza la pacienții tratați cu aspirină cu infarct miocardic acut cu denivelare ST: o meta-analiză a studiilor randomizate, Circulation 112:3855-3867, 2005.

A cincea organizație pentru evaluarea strategiilor în investigatorii sindroame ischemice acute; Yusuf S, și colab.: Comparație între fondaparinux și enoxaparină în sindroame coronariene acute, N Engl J Med 354:1464-1476, 2006.

Montalescot G, et al.: Activitatea anti-Xa se referă la supraviețuire și eficacitate la pacienții cu sindrom coronarian acut neselectați tratați cu enoxaparină, Circulation 110:392-398, 2004.

Referințe

O'Gara PT, et al.: Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru gestionarea infarctului miocardic cu supradenivelare ST: un raport al Fundației American College of Cardiology/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 61:e78-140, 2013.

Bhatt DL, et al.: Terapia antiplachetă și anticoagulante pentru sindroamele coronariene acute, Circ Res 114:1929-1943, 2014.

Amsterdam EA, et al.: Colegiul American de Cardiologie; Grupul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică; Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare; Societatea Chirurgilor Toracici; Asociația Americană pentru Chimie Clinică. Ghidul AHA/ACC 2014 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane de Inimă privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 64:e139-228, 2014.

Steg PG, et al.: Investigatorii TAO. Anticoagularea cu otamixaban și evenimentele ischemice în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: studiul clinic randomizat TAO, JAMA 310:1145-1155, 2013.

Cohen MGL și colab.: Prima aplicare clinică a unui inhibitor activ reversibil al factorului IXa direct ca strategie de anticoagulare la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate, Circulation 122:614-622, 2010.

Silvain J, și colab.: Monitorizarea anticoagulării cu enoxaparină în laboratorul de cateterism folosind un nou test la pat, J Am Coll Cardiol 55:617-625, 2010.

Autori/membrii grupului de lucru Windecker S, et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Toracic Surgery (EACTS) dezvoltat cu contribuția specială a European Heart Association of Percutaneous Cardiovascular Association (EACTS), 35:2541-2619, 2014.

Montalescot G, et al.: ATOLL Investigators. Enoxaparină intravenoasă sau heparină nefracționată în intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: studiul internațional randomizat, deschis ATOLL, Lancet 378:693-703, 2011.

Collet JP, et al.: Investigatorii ATOLL. O comparație directă a enoxaparinei intravenoase cu heparina nefracționată în intervenția coronariană percutanată primară (din studiul ATOLL), Am J Cardiol 112:1367-1372, 2013.

Silvain J, și colab.: Eficacitatea și siguranța enoxaparinei versus heparinei nefracționate în timpul intervenției coronariene percutanate: revizuire sistematică și meta-analiză, BMJ 344:e553, 2012.

Navarese EP, și colab.: Heparine cu greutate moleculară mică vs. heparină nefracționată în cadrul intervenției coronariene percutanate pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: o meta-analiză, JThromb Haemost 9:1902-1915, 2011.

Lavi S, și colab.: Eficacitatea și siguranța enoxaparinei în comparație cu heparina nefracționată în managementul farmacoinvaziv al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: perspective din procesul TRANSFER-AMI, American Heart Journal 163:176-181, 2012. e2.

Bangalore S, et al.: Terapia anticoagulantă în timpul intervenției coronariene percutanate primare pentru infarctul miocardic acut: o meta-analiză a studiilor randomizate în era stenturilor și inhibitorilor P2Y12, BMJ 349:g6419, 2014.

Iqbal Z, et al.: Investigatorii ATOLL. Siguranța și eficacitatea inhibitorilor adjuvanți ai glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenției coronariene percutanate primare efectuate prin abord radial pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST, Am J Cardiol 111:1727-1733, 2013.

Stone GW, et al.: HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin în timpul PCI primară în infarctul miocardic acut, N Engl J Med 358:2218-2230, 2008.

Steg PG, et al.: Investigatorii EUROMAX. Bivalirudin a început în timpul transportului de urgență pentru PCI primar, N Engl J Med 369:2207-2217, 2013.

Shahzad A, și colab.: Investigatorii studiului HEAT-PPCI. Heparina nefracționată versus bivalirudină în intervenția coronariană percutanată primară (HEAT-PPCI): un studiu deschis, unic, controlat, randomizat, Lancet 384:1849-1858, 2014. Erratum in Lancet.2014;384:1848.

Schulz S, et al.: Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAV) 4 Investigatori. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparină la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, Eur Heart J 35:2285-2294, 2014.

Han Y, et al.: BRIGHT Investigators. Bivalirudină vs heparină cu sau fără tirofiban în timpul intervenției coronariene percutanate primare în infarctul miocardic acut: studiul clinic randomizat BRIGHT, JAMA 313:1336-1346, 2015.

Cavender MA, Sabatine MS: Bivalirudin versus heparin la pacienții planificați pentru intervenție coronariană percutanată: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, Lancet 384:599-606, 2014.

Amsterdam EA, et al.: Colegiul American de Cardiologie; Grupul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică; Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare; Societatea Chirurgilor Toracici; Asociația Americană pentru Chimie Clinică. Ghidul AHA/ACC din 2014 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane de Inimă privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 64:e139-228, 2014.

Hamm CW, et al.: ESC Committee for Practice Guidelines. Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), Eur Heart J 32:2999-3054, 2011.

Harrington RA, et al.: Terapia antitrombotică pentru sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ediția a 8-a), Chest 133:670S-707S, 2008.

Eikelboom JW, și colab.: Heparină nefracționată și heparină cu greutate moleculară mică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: o meta-analiză, Lancet 355:1936-1942, 2000.

Murphy SA și colab.: Eficacitatea și siguranța heparinei enoxaparine cu greutate moleculară mică în comparație cu heparina nefracționată în spectrul sindromului coronarian acut: o meta-analiză, Eur Heart J 28:2077-2086, 2007.

Ndrepepa G și colab.: Bivalirudină versus heparină plus un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel: analiză combinată din studiile ACUITY și ISAR-REACT 4, Circ Cardiovas 512705, Circ-2512705.

Cohen M, Catalin B, Mateen A: Terapia pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST care se prezintă târziu sau sunt ineligibili pentru terapia de reperfuzie, J Am Coll Cardiol 55:18951906, 2010.

Grupul de studiu FUTURA/OASIS-8 Steg PG și colab.: Heparină nefracționată cu doză mică față de doză standard pentru intervenția coronariană percutanată în sindroamele coronariene acute tratate cu fondaparinux: studiul randomizat FUTURA/OASIS-8, JAMA 304:1339-1349, 2010.

Kolte D, și colab.: Strategii de tratament invazive timpurii versus conservatoare inițiale la octogenarii cu UA/NSTEMI, Am J Med 126:1076-1083, 2013. e1.

James S, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel în sindroame coronariene acute în relație cu funcția renală: rezultate din studiul Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), Circulation 122:1056-1067, 2010.

Montalescot G, Silvain J: Ticagrelor în subgrupul disfuncției renale: subjugat sau fundamentat? Circulație 122:1049-1052, 2010.

Prezentare generală a terapiei antiplachetare pentru infarctul miocardic

Dominick J. Angiolillo și Francesco Franchi

INTRODUCERE

Ruptura plăcii aterosclerotice urmată de tromboză arterială este determinantul major care duce la un sindrom coronarian acut (SCA).1, Aderența, activarea și agregarea trombocitelor au un rol esențial în cascada de evenimente care duc la tromboză arterială și, prin urmare, terapia antiplachetă este esențială în tratamentul pacienților cu SCA multiple sunt implicați în semnale multiple. În prezent, mai multe clase de terapii antiagregante plachetare sunt disponibile clinic atât pentru administrare orală, cât și intravenoasă pentru tratamentul pacienților cu SCA, inclusiv angina instabilă, infarctul miocardic fără supradenivelare de ST (IMSTST) și IM cu denivelarea ST (STEMI).5-10. IM acut, inclusiv descrierea motivelor utilizării, principiilor farmacologice, date din studiile clinice pivot și îndrumări pentru selectarea regimului antiplachetar inițial în faza incipientă a managementului. Deciziile privind terapia antiagregante plachetare pentru prevenirea secundară pe termen lung sunt discutate în capitolul 35.

JUSTIFICAREA UTILIZĂRII TERAPIEI ANTIPLACHETERE eliberarea factorilor de activare care sporesc interacțiunile dintre trombocitele aderente și promovează recrutarea și activarea ulterioară a trombocitelor circulante (vezi animația 19-1). Factorii de activare includ tromboxanul A2 (TXA2), adenozin difosfat (ADP), serotonina, activarea mediatrineletrină3 și 4 de către aceștia prin activarea epineletrinilor. conduce la modificări ale formei trombocitelor, expresiei moleculelor proinflamatorii (de exemplu, ligandul CD40 solubil și P-selectina) și expresia activității procoagulante plachetare3,4 Calea finală pentru toți agoniștii este conversia receptorului plachetar GP IIb/IIIa, principalul receptor care mediază agregarea trombocitară, în forma sa activă activă a receptorului GP IIb/III adeziv.3,4. substraturi, inclusiv fibrinogenul și vWf, care conduc la agregarea trombocitară și formarea de trombi mediate de interacțiunile trombocite-trombocite.3,4

Leziunea vasculară expune, de asemenea, factorul de țesut subendotelial, care activează cascada de coagulare care duce la generarea de trombină. trombina.3,4,11,12 În timpul trombozei arteriale, trombina transformă fibrinogenul în fibrină, generând un cheag bogat în fibrină și activează în continuare trombocitele prin legarea de receptorii activați de protează (PAR) de pe membrana trombocitară.3,4,11,12. factori) componente, care interacționează într-un proces auto-amplificat (vezi Figura 19-1).

Receptorii multipli și căile de semnalizare sunt implicate în tromboza arterială. Prin urmare, au fost dezvoltați mai mulți agenți antiplachetari pentru a viza diferite componente ale acestui proces complex, așa cum este descris în secțiunea următoare (Figura 19-2).

TERAPIILE ANTIPLACHETERE ÎN INFARCTUL MIOCARDICII

Mai multe clase de agenți antiplachetari, care sunt disponibile atât pentru administrare orală, cât și pentru administrare intravenoasă, sunt în prezent aprobate pentru utilizare clinică în tratamentul pacienților cu IM acut. Acestea includ (1) inhibitori ai ciclooxigenazei (COX)-1 (aspirina), (2) antagoniști ai receptorilor ADP P2Y12 (ticlopidină, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor și cangrelor), (3) inhibitori ai receptorilor GP IIb/IIIa (abciximab, eptifiban), inhibitori ai receptorilor PAR-14 și (14) (vorapaxar)

Aderența trombocitelor

Activarea trombocitelor

Agregarea trombocitară

Tratament

ADP

Serotonina
Epinefrină
Colagen
Trombina

vWf O

Receptor vWf >= Colagen Q Receptor de colagen Receptor GP IIb/IIIa

Tromboxan A2

Trombina

Protrombina

FIGURA 19-1 Mecanismul de formare a trombului cu interacțiunea trombocite-trombină-coagulare. Ruptura plăcii expune componentele subendoteliului. Aderența trombocitelor în timpul fazei de rulare este mediată de interacțiunea dintre factorul von Willebrand (vWf) și complexul receptor al glicoproteinei (GP) Ib/V/IX situat pe suprafața trombocitelor și între receptorii de colagen trombocitar (GP VI și GP Ia) și colagen expuși la locul leziunii vasculare. Legarea colagenului de receptorul GP VI declanșează mecanisme intracelulare care induc eliberarea de factori de activare (adenozin difosfat [ADP], tromboxan A2, serotonina, epinefrină și trombina), care sporesc interacțiunile dintre trombocitele aderente și promovează recrutarea și activarea în continuare a trombocitelor circulante. Activarea trombocitelor de către acești factori și colagen duce la modificarea formei trombocitelor, la exprimarea moleculelor proinflamatorii (de exemplu, P-selectină și ligand CD40 solubil), la exprimarea activității procoagulante plachetare și la conversia integrinei trombocitelor, GP IIb/IIIa (aIIbp3) în forma sa activă. Receptorii GP IIb/IIIa activați se leagă de liganzii extracelulari fibrinogen și vWf, conducând la agregarea trombocitară și formarea de trombi mediate de interacțiunile trombocite-trombocite. Leziunea vasculară expune și factorul de țesut subendotelial (TF), care formează un complex cu factorul VIIa. Complexul TF-VIIa activează factorul IX și factorul X. Factorul V este activat lent de factorul Xa. Factorul Xa se leagă apoi de factorul Va și calciu (Ca2+) și formează complexul de protrombinază, care inițiază conversia protrombinei în trombină (factorul IIa). Doar o cantitate modestă de trombină este produsă ca urmare a cascadei de coagulare, iar sursa sa principală în cadrul unui dop de trombocite este suprafața trombocitelor activate. Trombina transformă fibrinogenul în fibrină, generând un cheag bogat în fibrină și activează în continuare trombocitele, legându-se de receptorul activat de protează (PAR)-1 și

PAR-4. (Adaptat după Franchi F, Angiolillo DJ: Novel antiplalet agents In acute coronary syndrome. Nat Rev Cardiol 12:30, 2015.)

care este aprobat pentru prevenirea secundară la pacienții după un IM (vezi capitolul 35).5-10 Detalii privind farmacologia și dezvoltarea studiilor clinice ale acestor clase de agenți antiplachetari sunt furnizate în secțiunile următoare.

Aspirină

Aspirina își exercită efectele antiplachetare prin blocarea ireversibilă a enzimei COX-1 prin utilizarea acetilării; această enzimă este responsabilă pentru generarea de TXA2 din acidul arahidonic. Prin inhibarea COX-1, aspirina scade activarea trombocitelor mediată de receptorii de endoperoxid de prostaglandine și tromboxan cuplați cu G (vezi Figura 19-2).13,14 Aspirina este absorbită rapid în tractul gastrointestinal superior. Timpul de înjumătățire plasmatică al aspirinei este de aproximativ 20 de minute, iar nivelurile plasmatice maxime sunt atinse la 30 până la 40 de minute după ingestia de aspirină neacoperită. În schimb, poate dura până la 3 până la 4 ore până când nivelurile plasmatice de vârf să apară după administrarea formulărilor acoperite enteric.13,14 Deoarece blocarea COX-1 indusă de aspirină este ireversibilă, agregarea mediată de TXA2 este împiedicată pe toată durata de viață a trombocitelor (aproximativ 7 până la 10 zile). Administrarea zilnică a 30 mg de aspirină duce la suprimarea practic completă a producției de trombocite TXA2 după 1 săptămână. În practica clinică, regimurile standard de aspirină variază de la 75 la 325 mg/zi. Doze mai mari de aspirină sunt necesare pentru a bloca COX-2, care are efecte antiinflamatorii și analgezice, prin inhibarea PGI2 vasculară (prostaciclina), care este un inhibitor de trombocite și un vasodilatator.13,14.

În studiul ISIS-2 (International Study of Infarct Survival-2), terapia cu aspirină a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității vasculare la pacienții cu suspiciune de infarct miocardic acut, care au fost randomizați pentru a primi fie aspirină, streptokinază, ambii agenți, fie placebo. aspirina se realizează la doze mici (75 până la 100 mg/zi), fără beneficii suplimentare oferite de doze mai mari. În schimb, a fost demonstrată o creștere dependentă de doză a riscului de sângerare, în special, pentru sângerarea gastrointestinală superioară.14,15 În ciuda beneficiului terapeutic al aspirinei, unii pacienți care primesc terapie de lungă durată sunt expuși riscului de evenimente trombotice din cauza inhibării insuficiente a trombocitelor, dând naștere termenului de „rezistență la aspirină".13,14.

Antagoniști ai receptorilor tromboxanilor

Terutroban

Sulotroban

Daltroban

Ifetroban

Ramatroban

Linotroban

Seratrodast

Ridogrel*

Picotamidă*

Terbogrel*

EV-077*

Antagonişti PAR-1

Vorapaxar

Atopaxar

Antagonişti ai receptorilor P2Y1

A2P5P

A3P5P

MRS2179

MRS2279

MRS2500

Trombina

antagonişti ai receptorilor P2Y12

Ticlopidină

Clopidogrel

Prasugrel

Ticagrelor

Cangrelor

Elinogrel

Inhibitori de activare f J Inhibitori de adeziune E 1 Inhibitori de agregare

PAR-4

TPa-R

Tromboxan A2

ADP

tromboxan A2

Gq

PAR-1 GqJ-

\ G12/G13

Gq

P2Y12

(x adp

Gq

Gl2/G13

Trombina

TPP-R

Gq

Gi2/Gi^/Gi

inhibitor COX-1

• Aspirina

Tromboxan A2

TXS

y Intracelular

activarea semnalizării

ADP

5-HT2A

COX-1

trombocite

GP IIb/IIIa

GP Iba/IIa- <<

GP IX-GP V

Antagonişti ai serotoninei 2A

APD-791

Naftidrofuril

Sarpogrelat

AT-1015

GP Ia/IIa

GP VI

Fibrinogen

Endoteliul

Proteina înrudită cu TNF C1q 1

DZ-697b

RG12989

Prezentare generală a terapiei antiplachetare pentru infarctul miocardic

Colagen

inhibitor GP Ia/IIa

• EMS16

vWf •

inhibitori ai GP VI

•
Anticorpi monoclonali

FIGURA 19-2 Căile de activare a trombocitelor și locurile de acțiune ale agenților antiplachetari actuali și emergenti. Aderența trombocitelor la endoteliu are loc în locurile de leziune vasculară prin legarea receptorilor de glicoproteine (GP) la proteinele expuse ale matricei extracelulare (colagen și factor von Willebrand [vWf]). Activarea trombocitelor are loc prin procese complexe de semnalizare intracelulară și determină producerea și eliberarea de agoniști multipli, inclusiv tromboxan A2 (TXA2) și adenozin difosfat (ADP) și producția locală de trombină. Acești factori se leagă de receptorii lor respectivi cuplați cu proteina G, mediand activarea plachetară paracrină și autocrină. În plus, ele potențează reciproc acțiunile (semnalizarea

P2Y12 modulează generarea de trombine). Integrina plachetară majoră GP IIb/IIIa mediază etapa finală comună de activare a trombocitelor, suferind o schimbare conformațională a formei și legând fibrinogenul și vWf, ceea ce duce la agregarea trombocitelor. Rezultatul net al acestor interacțiuni este formarea de trombi mediată de interacțiunile trombocite-trombocite cu fibrina. Terapiile actuale și emergente care inhibă receptorii plachetari, integrinele și proteinele implicate în activarea trombocitelor includ inhibitorii TXA2 sintetazei, inhibitorii receptorului tromboxanului (TP), antagoniștii receptorului ADP, inhibitorii GP IIb/IIIa și noii antagoniști ai receptorului activat de protează (PAR) și antagoniștii de adeziune. *Antagoniști combinați ai receptorilor de tromboxan și inhibitori ai tromboxanului A2 sintazei. Receptor 5-HT2A, 5-hidroxi-triptamina 2A. (Adaptat de la Franchi F, Angiolillo DJ: Novel antiplalet agents in acute coronary syndrome. Nat Rev Cardiol 12:30, 2015.)

variabilitatea răspunsului la aspirina și evenimentele cardiovasculare a condus la constatări inconsistente.13'14'16 Acest lucru este probabil atribuit tipului de teste utilizate pentru evaluarea farmacodinamică a efectelor aspirinei. Când sunt utilizate teste specifice pentru activitatea COX-1, rezistența la aspirină este extrem de rară și este probabil cauzată de neconformitate; Interacțiunile medicament-medicament (adică, ibuprofen) și învelișul enteric pot reprezenta, de asemenea, cauze contributive.13'14'17 Riscul ischemic rezidual se datorează astfel în principal faptului că aspirina vizează în mod specific calea TXA2 și nu este eficientă în reducerea activării trombocitelor stimulate de alte căi implicate în tromboza arterială.3'4'18.

Antagoniști ai receptorilor P2Y12

Agonistul ADP își exercită efectele asupra trombocitelor prin receptorii P2Y1 și P2Y12 cuplați cu proteina G purinergică (vezi Figura 19-2).3'4'13'14 Deși ambii receptori sunt implicați în agregare, efectele stimulate de ADP asupra trombocitelor sunt mediate în principal de receptorii cuplati Gi, care conduc la activarea P212 și susținută de receptori cuplați de Gi. stabilizarea agregatelor plachetare”, în timp ce P2Y1 este responsabil pentru o fază inițială slabă și tranzitorie de agregare și modificarea formei trombocitelor.3 Adăugarea unui inhibitor al receptorului P2Y12 la aspirină este capabilă să reducă agregarea plachetară mai mult decât ceea ce este capabil să realizeze fiecare medicament”4 și s-a dovedit că acest sinergism este benefic în regimurile antitrombotice optime ale pacienților. implantare de stent coronarian.12'14

Mai mulți inhibitori orali ai receptorului P2Y12 (ticlopidină, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor) au fost dezvoltați pentru a fi utilizați în plus față de aspirina pentru prevenirea evenimentelor ischemice în timpul tratamentului acut și prevenirea secundară după un IM (Tabelul 19-1). Primul inhibitor disponibil al receptorului p2y12 a fost tienopiridină

ticlopidina de prima generație.14 Deși ticlopidina în combinație cu aspirina s-a dovedit a fi superioară în comparație cu oricare

aspirina singură sau anticoagularea în combinație cu aspirina pentru prevenirea evenimentelor trombotice la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate (ICP), utilizarea sa a fost în mare parte abandonată din cauza efectelor secundare frecvente, inclusiv a tulburărilor hematologice care pun viața în pericol. efectuate în faza acută a SCA.

Clopidogrel

Clopidogrelul (vezi Figura 19-2) este o tienopiridină de a doua generație cu un profil de siguranță mai favorabil în comparație cu ticlopidina.4,12,14 În plus, clopidogrelul are un avantaj farmacologic față de ticlopidină, deoarece realizează un debut mai rapid de acțiune prin administrarea unei doze de încărcare (LD) și administrat. promedicament care necesită transformare metabolică pentru a-și exercita efectele antiplachetare (Tabelul 19-1; vezi și Figura 20-1).4,12,14 După absorbția intestinală, aproximativ 85% din clopidogrel este hidrolizat de carboxilază la un metabolit inactiv. Restul de aproximativ 15% este metabolizat rapid de izoenzimele citocromului P450 hepatic (CYP), în special CYP2C19, într-un proces de oxidare în două etape cu generarea unui metabolit activ extrem de instabil care se leagă ireversibil de receptorul P2Y12 (Figura 19-3'14).

Mai multe studii clinice au arătat beneficiul terapiei duale antiplachetare (DAPT) cu o combinație de aspirină și clopidogrel la pacienții cu SCA sau care suferă de PCI (Tabelul 19-2).12,14 În studiul CURE (Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recidivante), administrarea de LD5 mg de pidogrel a fost urmată o dată de 30 mg. zilnic), în plus față de aspirina, a redus semnificativ un număr de decese din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral cu 20%, în comparație cu aspirina în monoterapie la pacienții cu NSTE-ACS (n = 12.562) care au fost gestionați medical sau au suferit revascularizare (ICP sau bypass coronarian a avut loc cu riscul major de apariție a grefei [CABG]). complicații.14 O analiză post-hoc a dozei de aspirină a arătat că evenimentele de sângerare au fost mai puțin probabil să apară cu doze mai mici de aspirină (<100 mg) fără niciun compromis în eficacitate. Beneficiul clinic al DAPT cu aspirină și clopidogrel a fost, de asemenea, demonstrat la o populație cu risc mai scăzut de pacienți care au suferit PCI electivă (inclusiv pacienți cu SCA) în studiul CREDO (Clopidogrel pentru reducerea evenimentelor în timpul observației) și la pacienții cu STEMI în cadrul COMMIT (Clopidogrel și metoprolol ca adjuvant miocardic și adjuvant CIC) Terapia de reperfuzie) studii.14

Deși clopidogrelul este încă cel mai utilizat antagonist al receptorului P2Y1219,20, un număr considerabil de pacienți continuă să experimenteze evenimente trombotice recurente în timpul tratamentului cu clopidogrel.4,14 Acest risc a fost parțial atribuit variabilității interindividuale ridicate care caracterizează răspunsul la clopidogrel.21 absorbție, interacțiuni medicamentoase, SCA, diabet zaharat, obezitate, boală cronică de rinichi), factori genetici (de exemplu, polimorfisme CYP) și celulari (de exemplu, turnover trombocitar accelerat, activitate metabolică redusă a CYP3A4 sau reglarea în sus a căii

P2Y12) (vezi capitolul 20).21 reactivitate în timpul tratamentului cu clopidogrel, ceea ce se traduce prin rezultate mai proaste.21-23 În general, aceste observații subliniază necesitatea unor agenți antiplachetari mai puternici și mai puțin variabili pentru tratamentul pacienților cu IM.

Prasugrel

Prasugrel este o tienopiridină de generația a treia, ireversibilă, administrată oral. Este un promedicament, care, după absorbția intestinală, necesită un proces de oxidare într-o singură etapă prin CYP hepatic pentru a-și genera metabolitul activ (vezi Tabelul 19-1 și Figura 19-3).4,13 Deși metabolitul activ al prasugrelului are aceeași afinitate in vitro pentru receptorul P2Y12 ca și receptorul P2Y12, ca și conversia metabolică a clopidogrelului mai eficientă, conversia metabolică a prasugrelului este mai eficientă in vivo, disponibilitate.4,13 Aceste proprietăți farmacologice se traduc într-un efect antiplachetar mai prompt (debut mai rapid al acțiunii), puternic (inhibare trombocitară sporită) și previzibil (variabilitate interindividuală mai scăzută a efectelor) efect antiagregant plachetar în comparație cu clopidogrel.4'13 În special, o DL de 60 mg de prasugrel realizează o inhibare a plachetei de 50% până la 90% 30 minute și 90% 30 minute. cu 2 ore.4,13

În studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarct 38), pacienții (n = 13.608) cu SCA cu risc moderat până la înalt programați pentru a primi fie PCI au fost randomizați.

Actorie directă

Prodroguri

19

Esterazele

Metabolit inactiv

Metabolit activ

P2Xi

P2Y1

Gi

flux de Ca^{2+}

Py

Schimbarea formei

P2Y12

AC

Metabolismul hepatic CYP

AC

tabără

VASP

PKA(VASP-

Activarea trombocitelor

Prezentare generală a terapiei antiplachetare pentru infarctul miocardic

FIGURA 19-3 Inhibitorii metabolismului P2Y12 și mecanismul de acțiune. Clopidogrel este un promedicament oral, iar după absorbția intestinală, aproximativ 85% din clopidogrel este hidrolizat de carboxilază la un metabolit inactiv. Restul de aproximativ 15% este metabolizat rapid de izoenzimele citocromului hepatic (CYP) P450 într-un proces de oxidare în două etape, cu generarea unui metabolit activ extrem de instabil. Prasugrel este, de asemenea, un promedicament oral cu un proces similar de absorbție intestinală. Cu toate acestea, spre deosebire de clopidogrel, esterazele fac parte din calea de activare a prasugrelului, iar prasugrelul este oxidat mai eficient la metabolitul său activ printr-o singură etapă dependentă de CYP. Agenții antiplachetari cu acțiune directă (cangrelor și ticagrelor) au efecte reversibile și nu necesită metabolizare hepatică pentru realizarea activității farmacodinamice. Ticagrelor se administrează pe cale orală, iar după absorbția intestinală, inhibă direct activarea trombocitelor prin modularea alosterică a receptorului P2Y12, legându-se la un situs al receptorului distinct de situsul de legare a adenozindifosfatului (ADP). Cangrelor se administrează intravenos și inhibă direct receptorul P2Y12, ocolind absorbția intestinală. Receptorii P2Y sunt o familie de receptori purinergici cuplați cu proteina G și sunt activați de nucleotide extracelulare, cum ar fi ADP. Trombocitele exprimă cel puțin doi receptori ADP, P2Y1 și P2Y12, care se cuplează la Gq și, respectiv, Gi. Activarea P2Y12 inhibă adenilil ciclaza (AC), determinând o scădere a nivelului de adenozin monofosfat ciclic (AMPc), iar activarea P2Y1 determină o creștere a nivelului de calciu intracelular (Ca2+), ducând la agregarea trombocitelor prin modificarea proprietăților de legare a

ligandului receptorului IIb/IIIa glicoproteinei. Clopidogrelul, prasugrelul, ticagrelorul și cangrelorul se leagă de receptorul P2Y12 și în cele din urmă inhibă procesele de activare și agregare a trombocitelor prin modularea nivelurilor intraplachetare de cAMP și fosforilarea fosfoproteinei stimulate de vasodilatator. Săgețile negre continue indică activarea. Săgețile negre punctate indică inhibiția. PDE, Fosfodiesteraza; PKA, protein kinaze. (Adaptat de la Franchi F, Angiolillo DJ: Novel antiplalet agents in acute coronary syndrome. Nat Rev Cardiol 12:30, 2015.)

prasugrel 60 mg LD urmat de o doză de întreținere de 10 mg/zi (MD) sau clopidogrel 300 mg LD și 75 mg/zi MD, în plus față de aspirină (Tabelul 19-3) (Tabelul 19-e1).4 Prasugrel a redus semnificativ eficacitatea primară a obiectivului final al eficacității cardiovasculare, deces sau nonfatal combinat cu infarct miocardic, deces sau nonfatal. clopidogrel pe o perioadă de urmărire mediană de 14,5 luni (9,9% față de 12,1%; hazard ratio [HR], 0,81; 95% interval de încredere [IC], 0,73 până la 0,90; P < 0,001), care a fost determinată în principal de o reducere a IM nefatal. O reducere semnificativă cu 52% a ratei trombozei stentului, indiferent de tipul stentului, și o scădere cu 34% a nevoii de revascularizare urgentă a vasului țintă au fost observate, de asemenea, atunci când a fost utilizat prasugrel.

Acest efect a fost îngreunat de ratele semnificativ crescute ale trombolizei majore non-CABG în infarctul miocardic (TIMI); Au crescut, de asemenea, sângerările majore TIMI legate de CABG, sângerările care pun viața în pericol și sângerările fatale. Cu toate acestea, beneficiul clinic net a fost încă în favoarea pacienților tratați cu prasugrel.4 Beneficiul obținut de prasugrel față de clopidogrel a fost consecvent la pacienții cu STEMI și a fost deosebit de notabil la pacienții cu DZ și la cei care au prezentat evenimente recurente.4-24'25 Rezultatele clinice ale tratamentului cu prasugrel nu au fost afectate de polimorfisme de interferență CYP, enzime sau enzime CYP222222. rezultatele au fost, de asemenea, consistente, indiferent de doza de aspirină.28 În schimb, un efect neutru a fost găsit în greutatea corporală mică.

TABELUL 19-e1 Diferențele cheie între modelele de încercare TRITON-TIMI 38 și PLATO

19

SCA, Sindrom coronarian acut; CABG, grefa de bypass coronarian; CV, cardiovasculare; LD, doza de încărcare; IM, infarct miocardic; infarct miocardic non-STEMI, non-denivelare ST; PCI, intervenție coronariană percutanată; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic.

*Pretratamentul înainte de angiografie a fost permis la pacienții cu PCI primară planificată pentru STEMI.

+Sângerarea majoră TIMI este definită ca orice sângerare intracraniană, semne clinic evidente de hemoragie asociate cu o scădere a hemoglobinei > 5 g/dL sau sângerare fatală.165

*Sângerarea majoră PLATO este definită fie ca sângerare majoră care pune viața în pericol (sângerare fatală, sângerare intracraniană, sângerare intrapericardică cu tamponada cardiacă, șoc hipovolemic sau hipotensiune arterială severă din cauza sângerării și care necesită presori sau intervenții chirurgicale, o scădere a nivelului de hemoglobină de cel puțin 5 g/4 de celule roșii pentru transfuzia de sânge) sau altă sângerare majoră (sângerare care duce la dizabilitate semnificativă clinic sau sângerare fie asociată cu o scădere a nivelului hemoglobinei de cel puțin 3,0 g/dL, dar mai puțin de 5,0 g/dL, fie care necesită transfuzie de 2 până la 3 unități de globule roșii.72

Adaptat după Franchi F, Angiolillo DJ: Agenți antiplachetari noi în sindromul coronarian acut. Nat Rev Cardiol 12:30, 2015.

Prezentare generală a terapiei antiplachetare pentru infarctul miocardic

III

Tratament

TABELUL 19-2 Studii clinice majore cu clopidogrel la pacienții cu infarct miocardic acut

SCA, Sindrom coronarian acut; CV, cardiovasculare; FA, agent fibrinolitic; HR, hazard ratio; IM, infarct miocardic; NSTE-ACS, sindrom coronarian acut fără supradenivelare; SAU, raportul de cote; PCI, intervenție coronariană percutanată; RR, risc relativ; RRR, reducerea riscului relativ; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare.

Clopidogrel a fost administrat ca doză de încărcare de 300 mg și apoi 75 mg/zi în CURE, PCI-CURE, CREDO, COMMIT și CLARITY. În CURRENT-OASIS 7, o doză dublă de clopidogrel a fost definită ca o doză de încărcare de 600 mg și 150 mg o dată pe zi timp de 7 zile, urmată de 75 mg o dată pe zi; Doza standard de clopidogrel a fost definită ca o doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg o dată pe zi. Pacienții au fost, de asemenea, randomizați pentru a primi aspirină în doză mică (75-100 mg/zi) sau în doză mare (300-325 mg/zi).

TABELUL 19-3 Studii clinice majore finalizate de fază III cu agenți antiplachetari noi în sindromul coronarian acut

SCA, Sindrom coronarian acut; APT, terapie antiplachetare; CI, interval de încredere; CV, cardiovasculare; GPI, inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa; HR, hazard ratio; IDR: revascularizare condusă de ischemie; IM: infarct miocardic; NSTE, non-ST-elevation; SAU, raportul de cote; PAD, boala arterelor periferice; PCI, intervenție coronariană percutanată.

Adaptat după Franchi F, Angiolillo DJ: Agenți antiplachetari noi în sindromul coronarian acut. Nat Rev Cardiol 12:30, 2015.

pacienți (<60 kg) și adulți mai în vârstă (>75 de ani), și un rău net a fost demonstrat la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu4. Printre pacienții (n = 346) care au suferit CABG izolat și cărora li s-a administrat medicamentul de studiu înainte de procedură, a existat o reducere a mortalității de toate cauzele și a mortalității cardiovasculare cu prasugrel, deși a existat clopidogrel sanguin mai mare12. pierdere.29

Eficacitatea prasugrelului în comparație cu clopidogrel în SCA gestionat medical a fost testată în studiul TRILOGY-ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) (vezi Tabelul 19-3).30 randomizat pentru a primi fie prasugrel (30 mg LD urmat de 10 mg MD) fie clopidogrel (300 mg LD și 75 mg MD). Prasugrel MD a fost ajustat la 5 mg pentru pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai mult sau care cântăreau mai puțin de 60 kg. Pretratamentul cu clopidogrel înainte de randomizare a avut loc la aproximativ 96% dintre pacienți. Obiectivul principal a fost un compus de moarte cardiacă, IM sau accident vascular cerebral în rândul pacienților cu vârsta mai mică de 75 de ani (n = 7243). După o urmărire mediană de 17 luni, nu au existat diferențe între prasugrel și clopidogrel în ceea ce privește obiectivul final ischemic primar (13,9% vs. 16%; HR, 0,91; 95% CI, 0,79 până la 1,05; P = 0,21). În mod important, ratele de sângerare severă sau care pune viața în pericol non-CABG conform criteriilor GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries), sângerări majore TIMI și sângerări intracraniene au fost scăzute și similare între grupuri.30 5 mg nu a fost asociată cu un beneficiu ischemic în comparație cu clopidogrelul standard, deși nu a existat o creștere a sângerării.31 Important, în substudiul prespecificat pe pacienți cu vârsta mai mică de 75 de ani care au fost supuși angiografiei înainte de randomizare (n = 3085), prasugrel a condus la o reducere semnificativă a riscurilor de clopidogrel, în comparație cu o tendință de creștere primară a riscului final de clopidogrel. de sângerare majoră. Aceste date sugerează că atunci când se efectuează angiografia pentru SCA și se confirmă boala

coronariană anatomică, beneficiile și riscurile unei terapii antiplachetare mai intense există indiferent dacă pacientul este tratat cu medicamente sau PCI.32

Ticagrelor

Ticagrelor este o ciclopentiltriazolopirimidină administrată pe cale orală care inhibă direct și reversibil receptorul plachetar P2Y12 (Tabelul 19-1 și Figura 19-3).4'13 Ticagrelor nu este un promedicament și nu necesită activare metabolică, deși aproximativ 30% până la 40% din metaboliții activi sunt atribuiți unui efect antiplachetar. (AR-C124910XX) generat prin sistemul hepatic CYP3A (CYP3A4 și CYP3A5).4,13 Ticagrelor nu se leagă direct de situsul de legare a ADP al trombocitelor de pe receptorul P2Y12; se leagă reversibil de un loc distinct al receptorului și împiedică ADP să provoace activarea căii P2Y12 într-un mod necompetitiv prin modulare alosterică.4-13 Ticagrelor este absorbit rapid după administrarea orală și are un timp de înjumătățire de 7 până la 12 ore, necesitând astfel o doză de două ori pe zi. Comparativ cu clopidogrelul, ticagrelorul realizează un efect antiplachetar mai rapid, mai puternic și mai previzibil, cu o compensare mai rapidă a acțiunii.33

Eficacitatea și siguranța ticagrelor la pacienții cu SCA au fost evaluate în studiul de fază III PLATO (inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului) (vezi Tabelul 19-3).34 Există diferențe cheie între modelele studiului PLATO și TRITON-TIMI 38, așa cum sunt rezumate în Tabelul 19-e1. În studiul PLATO, pacienții cu SCA (n = 18624) au fost randomizați pentru a primi fie ticagrelor (180 mg LD urmat de 90 mg de două ori pe zi MD) sau clopidogrel (300 până la 600 mg LD urmat de 75 mg/zi MD) în plus față de aspirină timp de 12 luni. Studiul a cuprins întregul spectru de pacienți cu SCA, inclusiv cei destinati să fie supuși unui management invaziv și neinvaziv. Pacienții tratați în prealabil cu clopidogrel au fost eligibili pentru intrarea în studiu, iar administrarea medicamentului de studiu LD a avut loc înainte sau după angiografie, dar înainte de PCI. Comparativ cu clopidogrel, ticagrelor a redus semnificativ obiectivul principal (un compus al decesului din cauze vasculare, IM sau accident vascular cerebral) la 12 luni (9,8% vs. 11,7%; HR, 0,84; 95% CI, 0,77 la 0,92; P < 0,001% reducere semnificativă a decesului și reducerea de 1% a decesului cardiovascular) MI. Tratamentul cu Ticagrelor a redus semnificativ, de asemenea, ratele de tromboză a stentului certă sau probabilă.

Deși sângerarea majoră definită de protocol a fost similară între grupuri (11,6% vs. 11,2%; P = 0,43), ticagrelor a condus la un risc semnificativ crescut de sângerare majoră PLATO și TIMI non-CABG, precum și hemoragie intracraniană fatală. care au fost tratați inițial cu o strategie neinvazivă sau invazivă (urmată de PCI sau CABG).35-38 În consecință, pacienții cu STEMI, diabet zaharat, care aveau vârsta mai mare de 75 de ani, aveau o greutate mai mică de 60 kg, care au avut un accident vascular cerebral anterior sau un accident ischemic tranzitoriu, cu evenimente recidivante cardiovasculare, boli cronice sau renale cu pierdere a funcției renale, CYP2-C9 polimorfismele, au beneficiat, de asemenea, de terapia cu ticagrelor34,39-45 Rezultatele hemoragiilor au fost, de asemenea, consecvente între subgrupuri, niciun grup nu a suferit daune cu ticagrelor.46

Foarte important, în studiu a fost găsită o interacțiune geografică, pacienții înrolați în America de Nord care nu au experimentat o reducere a obiectivului primar prin tratamentul cu ticagrelor. Deși aceste constatări pot fi atribuite jocului de șansă, o evaluare post-hoc a constatat că acest lucru ar putea fi explicat prin utilizarea aspirinei în doze mari (>300 mg/zi), care a fost mai frecventă în America de Nord.47 Deși studiile ulterioare nu au reușit să demonstreze vreun efect al dozării aspirinei asupra farmacocineticii și farmacodinamicii profilului scăzut al aspirinei (-<480). mg) se recomandă în prezent la pacienţii trataţi cu ticagrelor.5-10

Au fost descrise efecte non-mediate de P2Y12 ale ticagrelorului legate de creșterea nivelului plasmatic de adenozină.49 În condiții normale, adenozina are un timp de înjumătățire scurt și este rapid absorbită de celulele roșii din sânge și metabolizată.49 S-a demonstrat că ticagrelor inhibă semnificativ absorbția celulară a adenozinei prin blocarea transportatorilor echilabrativi și nucleozidicilor dependenți de sodiu (ENT). creșterea concentrațiilor plasmatice de adenozină.50,51 Adenozina are proprietăți cardiace și extracardiace multiple care includ inhibarea agregării trombocitelor (în principal prin activarea receptorilor cuplați cu A2A G), vasodilatație arterială, reducerea răspunsului inflamator, efecte cronotrope și dromotrope negative, stimularea fibrelor C vagale pulmonare, care mediază rolul rinichilor în senzația renală. filtrarea glomerulară.49 Deși ticagrelor nu acționează direct asupra receptorilor de adenozină, el sporește efectele biologice ale adenozinei, care pot contribui la beneficiile generale ale ticagrelorului, inclusiv la reducerea mortalității cardiovasculare și la efectele secundare nehemoragice ale ticagrelor, cum ar fi o incidență mai mare a dispneei (15% din pacienții tratați cu ventilație) și niveluri crescute de creatinine și acid uric în timpul tratamentului în comparație cu clopidogrel (Figura 19-4).49 Aceste reacții adverse sunt de obicei autolimitate și nu au impact asupra rezultatelor clinice, dar au fost responsabile pentru rata mai mare de întrerupere a ticagrelor în comparație cu clopidogrel în studiul PLATO. şi pulsoximetria, au fost demonstrate.52

Cangrelor

Deși prasugrel și ticagrelor sunt caracterizate prin efecte antiplachetare mai prompte, mai puternice și mai previzibile, ceea ce duce la o eficacitate clinică mai mare față de clopidogrel, aceste medicamente încă

prezintă limitări inerente agenților antiplachetari administrați pe cale orală, inclusiv efecte farmacodinamice întârziate la pacienții cu STEMI, compensarea lentă a acțiunii și incapacitatea de a exercita o inhibare a trombocitelor fiabile și previzibile la pacienții care sunt instabili hemodinamic sau sedați, intubați, în stare de șoc, sub hipotermie terapeutică sau care prezintă greață4-5 sau vărsături analog. adenozin trifosfat (ATP) și este primul inhibitor reversibil al P2Y12 intravenos. Se leagă direct de receptorul P2Y12 într-o manieră predominant competitivă, fără a fi nevoie de metabolizare (vezi Tabelul 19-1 și Figura 19-3).4-54 Cangrelor realizează efecte antiplachetare foarte puternice (>80%), atingând concentrații la starea de echilibru în câteva minute și se caracterizează printr-un profil liniar dependent de doză farmacocinetică, care este dependent de doză farmacocinetică.

Datorită timpului său de înjumătățire foarte scurt (3 până la 5 minute), cangrelor are o decalare rapidă a acțiunii, agregarea trombocitară revenind la nivelurile inițiale în 30 până la 60 de minute.54,55.

Rolul cangrelor ca terapie adjuvantă antiplachetare la pacienții care necesită PCI a fost testat în trei studii clinice de fază III la scară largă.56-58. cangrelor peste DAPT cu aspirină şi clopidogrel,56,57 capcanele în definițiile obiectivelor studiului (adică definiția MI) ar fi putut contribui la aceste rezultate.54 O analiză comună a studiilor CHAMPION-PCI și CHAMPIONpLAtFORM, care a folosit Definiția Universală a MI.

Adenozină

T Creșteri ale fluxului sanguin coronarian induse de adenozină (câini și oameni)

T Funcția endotelială (pacienți cu SCA)

T Vasodilataţia

T Migrarea celulelor progenitoare endoteliale

T Incidența MACE (pacienți cu SCA)

T CV și mortalitate de toate cauzele (pacienți cu SCA)

T Incidența pauzelor ventriculare (pacienți cu SCA)

T Mărimea infarctului (modele animale)

T Inhibarea trombocitară indusă de adenozină (in vitro)

T Mortalitatea (pacienți cu SCA cu infecție pulmonară)

T Nivelurile creatininei (pacienți cu SCA)

T Incidența dispneei (pacienți cu SCA)

T Dispneea indusă de adenozină (subiecți sănătoși)

T Filtrarea glomerulară

T Incidenţa dispneei

FIGURA 19-4 Efecte biologice majore mediate de ticagrelor și adenozină. Există asemănări între efectele biologice ale adenozinei (dreapta) și efectele farmacologice ale ticagrelorului (stânga), ceea ce sugerează că cel puțin unele dintre efectele non-P2Y12-mediate ale ticagrelorului pot fi mediate de inhibarea indusă de medicament a transportorului nucleozidic echilibrat independent de sodiu celular (tip 1 ENT-1). Deoarece degradarea adenozinei este limitată în primul rând la spațiul intracelular, inhibarea absorbției celulare a adenozinei prin ENT-1 are ca rezultat prelungirea timpului de înjumătățire al adenozinei, crescând astfel concentrația extracelulară (plasmatică) a acesteia. Prin urmare, inhibarea ENT-1 de către ticagrelor are ca rezultat răspunsuri îmbunătățite la adenozină, mediate de interacțiunea cu subtipurile de receptori de adenozină A1R, A2aR, A2bR și A3R, care sunt cuplate la proteinele Gs sau Gi. SCA, Sindrom coronarian acut; CV, cardiovasculare; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore. (Adaptat după Cattaneo M, SchulzR,

Nylander S: Efectele mediate de adenozină ale ticagrelorului: dovezi și relevanță clinică potențială. J Am Coll Cardiol 63:2503, 2014.)

(vezi Capitolul 1 și Capitolul 7) pentru a defini evenimentele de IM, au arătat o reducere semnificativă a obiectivului primar cu utilizarea cangrelor59.

Datele generatoare de ipoteze din această analiză au condus la proiectarea studiului CHAMPION PHOENIX, care a evaluat dacă adăugarea de cangrelor pe lângă DAPT cu aspirină și clopidogrel la pacienții supuși PCI ar putea reduce apariția complicațiilor ischemice acute (vezi tabelul 19-3). (angina pectorală stabilă, NSTE-ACS și STEMI). După angiografie, pacienții (n = 11145) au fost randomizați pentru a primi fie un bolus de cangrelor (30 jag/kg) urmat de perfuzie (4 ag/kg pe minut timp de 2 până la 4 ore) sau un clopidogrel LD (300 sau 600 mg înainte sau imediat după PCI, conform standardului instituțional). În brațul cangrelor, pacienții au primit 600 mg clopidogrel la sfârșitul perfuziei. Terapia adjuvantă cu cangrelor a redus semnificativ obiectivul primar de eficacitate (un compus al decesului din orice cauză, IM, revascularizare determinată de ischemie și tromboză a stentului) la 48 de ore (4,7% față de 5,9%; raportul de cote ajustat [OR] cu cangrelor, 0,78; 95,6%; IC = 0,95,0%; care a fost determinată în primul rând de o reducere a riscului de IM (3,8% față de 4,7%; P = 0,02). Utilizarea cangrelor a condus la o reducere semnificativă a ratei trombozei stentului la 48 de ore (0,8% vs 1,4%; OR, 0,62; 95% CI, 0,43 până la 0,90; P = 0,01).58 Intraprocedural tromboză stent, care s-a dovedit a fi asociată cu o creștere adversă în 48 de ore și la 38 de ore. a fost de asemenea redus semnificativ.60

Rata sângerării severe la 48 de ore nu a fost crescută semnificativ de cangrelor utilizând criteriile GUSTO și alte definiții ale sângerării. Cu toate acestea, rata de sângerare majoră conform criteriilor mai sensibile ACUITY a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu cangrelor, care a fost determinată în primul rând de o incidență mai mare a hematoamelor la locurile de acces vascular. În general, rata netă a evenimentelor clinice adverse (evenimente ischemice plus hemoragice) a fost redusă semnificativ prin utilizarea cangrelor.58 Beneficiul clinic al terapiei adjuvante cu cangrelor a fost constant la 30 de zile și în mai multe subgrupuri prespecificate, cum ar fi cele definite prin diferite prezentări clinice (angină stabilă, SCA-SSTE), doza de tip clopido și STEMI. şi durata perfuziei medicamentului de studiu.58

Aceste rezultate au fost confirmate în continuare printr-o analiză grupată pe aproximativ 25.000 de pacienți înscriși în cele trei studii CHAMPION, care au arătat rezultate consistente folosind definiția PHOENIX a MI. a prezentat niveluri ridicate și stabile de inhibare a trombocitelor până la 7 zile de perfuzie, cu o compensare rapidă după întreruperea tratamentului înainte de intervenția chirurgicală. Această strategie nu a fost asociată cu un

risc crescut de sângerare majoră sau de reacții adverse înainte sau în timpul CABG, deși aceste constatări trebuie interpretate cu prudență, deoarece studiul nu a fost alimentat pentru rezultate clinice.62

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Inhibitorii GP IIb/IIIa (GPI) sunt disponibili numai pentru utilizare intravenoasă și includ abciximab, eptifibatidă și tirofiban.63 GPI-urile sunt clasificate în două grupe: molecule mici (eptifibatidă, tirofiban) și molecule nemici (abciximab). GPI-urile sunt caracterizate prin proprietăți farmacologice diferite, așa cum sunt rezumate în Tabelul 19-4. Acestea vizează calea finală a agregării trombocitelor, concurând cu fibrinogenul și vWf pentru legarea receptorilor GP IIb/IIIa și oferă efecte antiplachetare rapide și puternice. este o opțiune de tratament acceptată la pacienții cu SCA cu risc crescut supuși ICP. Cu toate acestea,

rolul lor este în prezent redus din cauza ratelor mari de complicații hemoragice și datorită dezvoltării unor strategii alternative de tratament cu un profil de siguranță mai favorabil. Datele disponibile susțin o utilizare selectivă (adică, salvarea în cazurile de tromb rezidual mare) mai degrabă decât o utilizare de rutină a GPI pentru pacienții cu SCA tratați cu PCI.63 Administrarea intracoronară a GPI a fost testată în mai multe studii mici și asociată cu unele beneficii în comparație cu administrarea intravenoasă, dar acestea nu au fost confirmate în studiile clinice la scară largă.

Antagoniști ai receptorului 1 activat de protează

DAPT cu o combinație de aspirină și un inhibitor al receptorului P2Y12 vizează în primul rând căile asociate cu activarea plachetară mediată de TXA2 și ADP.3-4 Astfel, alte căi, cum ar fi activarea trombocitară mediată de trombină, rămân neafectate și pot explica în parte riscul rezidual al evenimentelor ischemice (vezi Figura 19-2, deoarece mediatorul plăcii cheie și trombină11 este activarea cheie a trombocitelor). nivelurile trombinei sunt cunoscute a fi crescute după un SCA, țintirea efectelor mediate de trombină a fost un domeniu important al investigației clinice.4-11 Pot fi urmate două strategii diferite pentru a bloca efectele trombinei: modularea indirectă prin blocarea receptorului PAR plachetar și inhibarea directă fie a trombinei, fie a altor factori de coagulare din amonte (adică acest factor de activare a mai mulți factori de coagulare). a testat utilizarea anticoagulantelor orale non-antagoniste ale vitaminei K la pacienții cu IM. Aceste terapii sunt descrise în capitolul 21.

Serina protează trombina este unul dintre cei mai puternici activatori plachetari, iar suprafața trombocitelor activate este principala sursă de trombină circulantă.4,11 PAR-urile sunt o familie de receptori cuplați cu proteina G și patru tipuri de PAR au fost descrise la om; PAR-1 și PAR-4 sunt exprimate pe trombocitele umane, iar PAR-1 are rolul principal de a media activarea trombocitelor la concentrații scăzute de trombină, în timp ce PAR-4 reacționează doar la concentrații mari.4,64 Până acum au fost dezvoltați câțiva antagoniști PAR-111; numai vorapaxar a finalizat investigațiile clinice de fază III și este disponibil pentru uz clinic. Vorapaxar a fost testat în două studii clinice de fază III la scară largă:

TRACER (Antagonist al receptorilor de trombină pentru reducerea evenimentelor clinice în sindromul coronarian acut) și TRA 2°P-TIMI 50 (Antagonist al receptorilor de trombină în prevenirea secundară a evenimentelor ischemice aterotrombotice - Tabelul tri196-360). vorapaxar nu a avut un echilibru favorabil de eficacitate și sângerare în managementul acut al SCA în studiul TRACER, acest antagonist PAR-1 a fost eficient pentru prevenirea secundară pe termen lung după IM în studiul TRA 2°P-TIMI 50. Utilizarea antagoniştilor PAR-1 la pacienţii cu IM este detaliată în Capitolul 35.

RECOMANDĂRI PRACTICE

ȘI GHIDURI

Recomandările ghidurilor de la Colegiul American de Cardiologie (ACC)/American Heart Association (AHA) și ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru utilizarea terapiei antiplachetare la pacienții cu IM sunt rezumate în tabelele 19-5 și 19-6. Următoarele secțiuni vor oferi considerații practice pentru managementul inițial al strategiilor antiplachetare la pacienții cu NSTEMI și STEMI.

Indicații și dozare a terapiilor antiagregante plachetare

Terapii antiplachetare orale

Aspirină

Aspirina este terapia de primă linie stabilită la pacienții cu MI.5-10 Aspirina neenteric (150 până la 325 mg) trebuie administrată imediat după prezentare la pacienții atât cu NSTEMI, cât și STEMI și apoi continuată pe termen nelimitat, indiferent de strategia de tratament. O aspirină LD ar trebui administrată de preferință pe cale orală, inclusiv mestecat, pentru a asigura inhibarea completă a agregării trombocitelor dependente de TXA2. Cu toate acestea, o formulare intravenoasă este disponibilă în anumite țări și poate fi utilizată ca doză de 300 până la 500 mg la pacienții care nu pot înghiți. Chiar dacă regimul de dozare optim pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare a fost subiect de controversă, dovezile actuale sugerează utilizarea aspirinei în doză mică (<100 mg) după administrarea inițială de LD a aspirinei. La pacienții tratați cu aspirină, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie evitate din cauza competiției lor pentru situsul activ COX-1.13,14.

Clopidogrel

Clopidogrelul (300 până la 600 mg LD și 75 mg/zi MD) este aprobat în prezent pentru tratamentul pacienților cu IM, indiferent de prezentarea clinică sau strategia de tratament, și la pacienții supuși ICP. STEMI tratat cu fibrinolitice, clopidogrelul este, de asemenea, singurul inhibitor al receptorului P2Y12 recomandat în prezent şi trebuie administrat ca LD de 300 mg urmat de 75 mg/zi la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai tineri și 75 mg/zi fără LD la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani. sângerare, cum ar fi ulcer peptic sau hemoragie intracraniană. Tratamentele alternative trebuie luate în considerare la pacienţii identificaţi ca metabolizatori lenţi ai CYP2C19 (vezi capitolul 20). La pacienţii care iau

clopidogrel, trebuie evitată utilizarea medicamentelor care sunt inhibitori puternici sau moderati ai CYP2C19; în special, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului trebuie evitată din cauza efectului asupra nivelurilor metaboliților activi ai clopidogrelului și asupra activității antiplachetare. Pantoprazolul și esomeprazolul au un efect mai puțin asupra activității farmacologice a clopidogrelului decât omeprazolul, în timp ce dexlansoprazolul și lansoprazolul au efecte marginale asupra metabolismului clopidogrelului. Dacă este necesară întreruperea înainte de intervenția chirurgicală, clopidogrelul trebuie oprit timp de cel puțin 5 zile.67

Prasugrel

Prasugrel (60 mg LD și 10 mg/zi MD) este în prezent aprobat pentru pacienții cu SCA care sunt supuși PCI și trebuie administrat numai după ce a fost stabilită anatomia coronariană, cu excepția pacienților cu STEMI care suferă PCI primară. Prasugrel nu este recomandat la pacienții cu SCA tratați neinvaziv și la pacienții stabili non-SCA supuși ICP. Este contraindicat la pacienții cu accident vascular cerebral anterior și/sau atac ischemic tranzitoriu și la pacienții cu risc crescut de sângerare.5-10,68,69 La pacienții adulți vârstnici, prasugrelul nu este, în general, recomandat, cu excepția celor cu SCA cu risc crescut și a celor cu antecedente de diabet zaharat sau IM anterior. În acest scenariu, Food and Drug Administration (FDA) recomandă doza standard de 10 mg, în timp ce Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) recomandă o doză de 5 mg. Ambele agenții recomandă ajustarea dozei la 5 mg la pacienții cu greutate corporală mică (<60 kg).68-69 Motivul pentru doza de 5 mg este derivat în primul rând din studii farmacodinamice și farmacocinetice, care au arătat că prasugrel 5 mg a obținut efecte inhibitoare plachetare similare la pacienții cu greutate mică și adulți vârstnici la pacienții cu greutate mică și la pacienții care nu au greutate corporală40. Din cauza legării sale ireversibile de receptorul P2Y12 și a inhibării trombocitelor puternice, administrarea prasugrelului trebuie oprită cu cel puțin 7 zile înainte de intervenția chirurgicală pentru a reduce riscul de sângerare.68,69.

Ticagrelor

Ticagrelor (180 mg LD și 90 mg MD de două ori pe zi) este aprobat în prezent pentru tratamentul și prevenirea evenimentelor aterotrombotice secundare pe întregul spectru al pacienților cu SCA, indiferent de strategia de tratament (invazivă sau neinvazivă).5-10'70'71 Poate fi administrat înainte de a se cunoaște pacienții cu anatomie coronariană și clopidogreală. Ticagrelor nu a fost testat la pacienții cu CAD stabilă și, prin urmare, nu este indicat pentru această afecțiune. Ticagrelor este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate, risc crescut de sângerare, la cei cu un accident vascular cerebral hemoragic anterior sau hemoragii intracraniene și la cei cu disfuncție hepatică severă. Ticagrelor nu trebuie utilizat la pacienții cu bloc atrioventricular de grad înalt sau sindrom de sinus bolnav fără protecție stimulatoare cardiace. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă sau greutate corporală. În ciuda vitezei mai rapide de compensare a efectelor antiplachetare în comparație cu tienopiridinele, nivelurile ridicate de inhibare a trombocitelor obținute cu ticagrelor justifică o perioadă de eliminare de 5 zile pentru

pacienții care necesită intervenții chirurgicale. Deoarece ticagrelor este metabolizat și de enzimele CYP3A4/5, ceea ce duce la generarea unui metabolit activ (AR-C124910XX)

responsabil pentru 30% până la 40% din efectele inhibitoare ale trombocitelor, pacienții care iau ticagrelor ar trebui să evite utilizarea inhibitorilor puternici (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicină, nefazodonă, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir și telitromicină,, sau rifazonă (de,,) fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) ale CYP3A. În plus, odată cu inițierea sau orice modificare a terapiei cu ticagrelor, trebuie evitată utilizarea simvastatinei și a dozelor de lovastatin mai mari de 40 mg și se recomandă monitorizarea nivelurilor de digoxină70-71.

Vorapaxar

Vorapaxar nu este recomandat pentru tratamentul acut al MI.72,73

Terapii antiplachetare intravenoase

Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Utilizarea GPI ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu NSTEMI care sunt supuși PCI, deoarece beneficii limitate au fost demonstrate la pacienții tratați medical; dozarea acestora este rezumată în Tabelul 19-4. Utilizarea GPI-urilor este un tratament rezonabil la pacienții cu risc ridicat cu SCA, cum ar fi cei cu biomarkeri cardiaci crescuti, care nu sunt pretratați cu un antagonist al receptorului P2Y12. GPI-urile 5-10 pot fi, de asemenea, utilizate la pacienții cărora li se administrează inhibitori mai puternici ai receptorului P2Y12, prasugrel și ticagrelor, deoarece acești agenți au prezentat profiluri farmacodinamice diferite și tricodinamice. utilizarea GPI-urilor. Datele clinice nu susțin utilizarea de rutină în amonte a GPI, care, prin urmare, ar trebui începută în laboratorul de cateterism dacă este considerat clinic indicat.5-10 La pacienții cu STEMI care sunt supuși PCI primară, utilizarea GPI s-a dovedit a fi benefică. Dacă un GPI este considerat necesar, acesta ar trebui administrat în laboratorul de cateterism, deoarece majoritatea datelor din studii nu au arătat niciun beneficiu cu utilizarea în amonte. Administrarea intracoronară cu perfuzie standard nu oferă niciun beneficiu față de perfuzia sistemică.7-10

Cangrelor

Cangrelor (30 gg/kg bolus plus 4 gg/kg/min perfuzie inițiată înainte de PCI și continuată timp de cel puțin 2 ore sau pe durata PCI, oricare dintre acestea este mai lungă) a fost recent aprobat pentru utilizare clinică de către FDA ca adjuvant la PCI pentru reducerea riscului de IM periprocedural, repetat de revascularizare coronariană și care nu au fost tratați cu revascularizare coronariană22 inhibitor de trombocite și nu li se administrează un GPI. Cangrelor a fost, de asemenea, aprobat pentru utilizare clinică de către EMA pentru pacienții supuși PCI care nu au primit un inhibitor oral P2Y12 înainte de procedura PCI și la care terapia orală cu inhibitori P2Y12 nu este fezabilă sau de dorit.

Momentul de administrare a terapiilor antiplachetare

Considerații generale

La pacienții care prezintă un IM, utilizarea în timp util a terapiei antiplachetare este critică. La momentul prezentării, toți pacienții trebuie tratați cu aspirină. Momentul de administrare a inhibitorilor orali ai receptorului P2Y12 a fost un subiect de controversă atât la pacienții cu NSTEMI, cât și cu StEmI.76 În trecut, în special înainte de introducerea noilor terapii de inhibare a P2Y12, când timpul de la prezentarea clinică până la laboratorul de cateterism a fost mai întârziat decât în prezent, tratamentul în amonte cu GPI a fost frecvent utilizat. Cu toate acestea, în stabilirea tiparelor de practică actuale, dovezile pentru tratamentul în amonte cu GPI la pacienții cu NSTEMI și STEMI sunt slabe. Cel puțin un studiu clinic randomizat mare nu a arătat niciun beneficiu suplimentar al utilizării de rutină în amonte a GPI-urilor în comparație cu o administrare provizorie întârziată. Nu există studii cu tratament în amonte cu cangrelor, care este rezervat utilizării în laboratorul de cateterism la pacienții cu anatomie coronariană definită care sunt supuși ICP.

Momentul de administrare a antagoniștilor receptorilor P2Y12 orali

Termenul de pretratament cuprinde o varietate de scenarii clinice diferite, în care medicamentul antiplachetar este administrat în ambulanță, în secția de urgență medicală, la spitalul de referință, în secția de terapie intensivă cardiacă sau în laboratorul de cateterism după angiografia coronariană și înainte de ICP. Pretratamentul poate fi definit ca orice tratament administrat înainte ca anatomia coronariană să fie definită și să fie luată o decizie cu privire la revascularizare.76 Deși necesitatea unei inhibari trombocitelor adecvate precoce este subliniată în rândul pacienților cu IM tratați invaziv, dovezile care susțin pretratamentul cu inhibitori ai receptorilor P2Y12 sunt mixte și controversate.76-78. supus cateterismului cardiac într-un mod mai rapid, în special în Statele Unite, au amplificat dezbaterea asupra beneficiilor pretratamentului (Figura 19-5).76 Pe de o parte, administrarea precoce a terapiei antiplachetare poate proteja pacientul de evenimentele trombotice în perioada vulnerabilă înainte și imediat după PCI. Pe de altă parte, pretratamentul poate duce la un exces inutil de inhibare a trombocitelor și riscul de sângerare asociat atunci când pacienții nu sunt supuși PCI, cum ar fi acei pacienți fără CAD sau pacienții care necesită CABG (~10% până la 15% dintre pacienții spitalizați pentru NStE-ACS). în special în unele țări79,80 dovezile și recomandările ghidurilor variază în funcție de prezentarea clinică.

Infarct miocardic fără supradenivelare de ST

De ani de zile, ghidurile ACC/AHA și ESC au oferit o recomandare de clasa I pentru preîncărcarea cu inhibitori ai receptorului P2Y12 cât mai curând posibil după internare la pacienții cu NSTEMI.76 Deși nivelul de dovezi pentru pretratament a fost ridicat în aceste documente, referințele de susținere nu au avut legătură cu niciun studiu randomizat de utilizare în amonte versus aval a inhibitorilor P2Y12. În special, în ghidurile ESC mai recente din 2014 pentru revascularizarea miocardică și ghidurile ACC/AHA pentru NSTE-ACS, nu mai există o recomandare specifică pentru inițierea precoce a inhibitorilor P2Y12 în acest cadru, iar pretratamentul cu prasugrel nu este acum recomandat (clasa III).5,10.

Datele care susțin pretratamentul cu clopidogrel sunt limitate și inconsecvente.76-78 Rezultatele studiului PCI-CURE susțin ipoteza că un regim antiplachetar eficient cu clopidogrel început înainte de PCI ar putea reduce evenimentele ischemice adverse pe termen lung. Totuși, aceasta reflectă un model de practică care este acum depășit din cauza perioadei lungi de pretratament (mediana de 10 zile) în acest cadru și a utilizării.

PCI-CURE

6 zile

RITA-3

3 zile

CRUCIADĂ

23 de ore

ACS

STEMI

ORIZONTURI AMI

2 ore

ATLANTIC

48 de minute

ACCOAST

4 ore

PLATO STEMI

1 oră

ACTUAL OAZA 7 STEMI

30 de minute

PCI-CLARITY

3 zile

OAZĂ ACTUALĂ 7 NSTE-ACS 3 ore

Prezentare generală a terapiei antiplachetare pentru infarctul miocardic

ACUITATE

20 de ore

TRASOR

4 ore

PLATFORMĂ DE CAMPION

7 ore

CONSENT-4 PCI

2 ore

ATOL

42 de minute

EUROMAX

50 de minute

FIGURA 19-5 Timpul de la internarea în spital sau primul contact medical până la angiografia coronariană în studiile sindromului coronarian acut fără denivelare ST (NSTE-

SCA) și infarctul miocardic cu supradenivelare (STEMI). (Adaptat după Capodanno D, Angiolillo DJ: Pretratamentul cu medicamente antiplachetare la pacienții cu boală coronariană tratați invaziv în epoca contemporană: revizuirea dovezilor și a ghidurilor de practică. Circ Cardiovasc Interv 8:e002301, 2015.)

a unei DL de 300 mg.76 Este important, o meta-analiză la pacienții cu SCA-NSTE din studiile clinice randomizate și din analizele observaționale ale studiilor clinice randomizate nu a găsit diferențe de mortalitate cu pretratament cu clopidogrel față de niciun pretratament.81

Beneficiile pretratamentului cu ticagrelor la pacienții cu NSTEMI nu au fost testate în niciun studiu clinic randomizat, deoarece toți pacienții din studiul PLATO au fost pretratați. Designul studiului PLATO, precum și lipsa unei interacțiuni statistice semnificative cu pretratamentul antiplachetar, susțin practica actuală de administrare a ticagrelor înainte de definirea anatomiei coronariene34-76.

În studiul TRITON-TIMI 38, administrarea de prasugrel înainte de angiografia coronariană nu a fost permisă la pacienții înrolați cu NSTE-ACS.4 Din cauza acestei lacune, impactul pretratamentului cu prasugrel la pacienții cu NSTE ACS a fost testat în ACCOAST [Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous ACS) Patients at Coronary Intervention (P) Studiu cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST] (vezi Tabelul 19-3).82 În acest studiu, pacienții cu NSTEMI naivi cu inhibitori ai receptorului p2y12 au fost desemnați aleatoriu să primească fie un pretratament cu prasugrel 30 mg LD, fie potrivire cu placebo cât mai curând posibil după diagnostic. După angiografie (efectuată după un timp median de 4,3 ore), pacienții (n = 4033) cărora li s-a efectuat PCI au primit o doză suplimentară de prasugrel 30 mg LD dacă au fost în brațul de pretratament sau 60 mg LD dacă au fost în brațul de control. Pretratamentul cu prasugrel nu a reușit să îmbunătățească obiectivul primar de eficacitate (un compus de deces din cauze cardiovasculare, IM, accident vascular cerebral, revascularizare urgentă sau salvare cu inhibitor GP IIb/IIIa) la 7 zile, comparativ cu administrarea standard întârziată (10,0% vs. 9,8%; HR, 1,02; 1,02 la 9,8%; IC, 1,025%; .81), dar a fost asociat cu o creștere semnificativă de trei ori a sângerărilor majore TIMI non-CABG și o creștere de șase ori a sângerărilor care pun viața în pericol. Este important că rezultatele au fost consistente în întreaga cohortă care a suferit

PCI (68,7% dintre pacienți), cohorta care a suferit CABG (6,2%) și cohorta care a primit doar tratament medical (25,1%).82 Prin urmare, rezultatele studiului ACCOAST nu susțin utilizarea prasugrel înainte de angiografie la pacienții cu NSTEMI. În consecință, într-o meta-analiză recentă a pacienților care s-au prezentat cu NSTE-ACS, pretratamentul cu tienopiridine (clopidogrel sau prasugrel) nu a fost asociat cu nicio reducere semnificativă a mortalității, dar a avut un exces semnificativ de sângerare majoră, indiferent de strategia adoptată (invazivă sau conservatoare).

Infarct miocardic cu denivelare ST

În ghidurile ESC din 2014 pentru revascularizarea miocardică, administrarea unui inhibitor P2Y12, inclusiv clopidogrel, prasugrel și ticagrelor, este recomandată la primul contact medical la pacienții cu STEMI care suferă PCI primară. de PCI primară.7 Deoarece studiile farmacodinamice au arătat un debut întârziat al efectelor antiplachetare ale inhibitorilor P2Y12 la pacienții cu STEMI53, pretratamentul pare o strategie atractivă pentru a oferi o inhibare mai puternică a trombocitelor în momentul PCI primară, chiar dacă nu există suficiente date de susținere disponibile. Deși dovezi care susțin pretratamentul cu clopidogrel la pacienții supuși

PCI primară este conflictuală76, în subgrupul STEMI al unei meta-analize mari asupra pacienților care au suferit PCI, pretratamentul cu clopidogrel a fost asociat cu o reducere de aproximativ 50% a mortalității.81 În TRITON-TiMi 38, doar 32% dintre pacienții cu STEMI care au suferit PCI primar și care au suferit PCI primar (<12 ore după PCI secundare) (>12 ore) au primit doza de încărcare înainte de PCI; prin urmare, valoarea pretratamentului cu prasugrel în STEMI nu a fost demonstrată în mod specific.4-24

Rolul pretratamentului cu ticagrelor în STEMI a fost testat în studiul ATLANTIC (Administrarea Ticagrelor în Cath-Laboratory sau în Ambulance for New ST-Segment-Elevation Myocardial Infarct to Open the Coronary Artery), în care pacienții (n = 1862) care au fost supuși angiografiei de urgență sau au fost repartizați în mod aleatoriu la angiografie prespitalicească (ambulanță) tratament în spital (în laboratorul de cateterism cardiac) cu o doză de încărcare de 180 mg de ticagrelor, în plus față de aspirină.84 Diferența mediană de timp în administrarea LD între cele două strategii a fost de numai 31 de minute. Ticagrelor prespitalicesc nu a redus obiectivele co-primare (proporția de pacienți fără o rezoluție de 70% sau mai mare a supradenivelării segmentului ST înainte de PCI și proporția de pacienți fără flux TIMI grad 3 în artera legată de infarct la angiografia inițială). Deși studiul nu a fost alimentat pentru obiectivele clinice, ratele de sângerare majoră au fost scăzute și similare între cele două grupuri, ceea ce a sugerat siguranța administrării prespitalicești a ticagrelor. Din cauza numărului extrem de scăzut de evenimente, constatarea unei reduceri semnificative a ratei trombozei acute definitive (<24 ore) de stent (0% în grupul prespitalicesc vs. 0,8% în grupul intraspital) ar trebui considerată doar exploratorie.84

Aceste rezultate, împreună cu designul studiului al studiului PLATO, oferă dovezi că pretratamentul cu ticagrelor este sigur în STEMI. În mod remarcabil, substudiul asupra funcției trombocitelor mici al studiului ATLANTIC nu a arătat diferențe semnificative în

inhibarea trombocitelor între cele două strategii la niciun moment.84 În general, datele disponibile sugerează că, dacă PCI primară este efectuată cu un timp scurt de contact medical cu balonul, reactivitatea trombocitară reziduală înainte de PCI este, de asemenea, considerabil de mare la pacienții tratați sau pretratați cu prasugrel sau tratament în laborator. agenți intravenosi, cum ar fi GPI sau cangrelor, au potențialul de a asigura inhibarea trombocitară imediată până la atingerea efectului antiplachetar complet al inhibitorilor P2Y12 orali.54,63.

Selectarea antagonistului receptorului P2Y12 oral

Timp de mai bine de un deceniu, DAPT cu aspirină și clopidogrel a fost piatra de temelie a tratamentului antiagregant plachetar la pacienții cu IM14. În ciuda eficacității acestei combinații, studiile cu agenți mai noi au arătat în mod constant că inhibarea trombocitară mai rapidă, mai puternică și mai previzibilă obținută cu noii antagoniști ai receptorilor P2Y12 duce la o creștere semnificativă și mai bună a ratei clinice, în detrimentul unei creșteri semnificative a ratei clinice. sângerare.4,14 Prin urmare, prasugrelul și ticagrelorul sunt preferate pentru tratamentul inițial al pacienților cu IM, indiferent de prezentarea clinică (STEMI/NSTEMI) la pacienții supuși tratamentului invaziv. Ticagrelor este preferat față de clopidogrel la pacienții supuși tratamentului neinvaziv al NSTEMI. Algoritmii pentru luarea în considerare a antagoniștilor receptorilor P2Y12 în fiecare etapă de management la pacienții cu NSTEMI sau STEMI sunt prezentați în figurile 19-6 și 19-7.

Clopidogrelul trebuie utilizat numai atunci când prasugrel și ticagrelor sunt contraindicate. Clopidogrelul este încă tratamentul de elecție la pacienții cu STEMI supuși fibrinolizei și la pacienții cu IM care necesită o triplă terapie antitrombotică (vezi capitolul 21), cum ar fi pacienții cu fibrilație atrială, la care utilizarea prasugrelului și ticagrelorului nu este recomandată din cauza riscului crescut de sângerare5-10. celălalt ar trebui să țină cont de contraindicațiile specifice ale fiecărui medicament și de caracteristicile pacientului.4 În curs de desfășurare, ISAR-REACT (Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome - Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) comparație între prasugrel și ticagrelor la aproximativ 4000 de pacienți cu SCA, cu o strategie invazivă planificată.85 Mai mult decât atât, deși au fost propuse funcția trombocitară și testarea genetică pentru a ajuta la identificarea pacienților care ar putea beneficia de tratament cu noii inhibitori ai receptorilor P2Y12 (vezi capitolul 20), acești agenți sunt în general preferați pe motive clinice.

Datorită legării sale reversibile de receptorul P2Y12 și a timpului său de înjumătățire plasmatică de 8 până la 12 ore, ticagrelorul necesită administrare de două ori pe zi.4 Prin urmare, pacienții cu complianță slabă pot să nu fie candidații optimi pentru ticagrelor, iar utilizarea unui inhibitor ireversibil, care necesită doar administrarea o dată pe zi cu receptorii P2Y12, ar putea prefera blocarea timpului de 7 zile a unei plăci. alegere. Cu toate acestea, proprietatea reversibilă de legare a ticagrelor se traduce, de asemenea, într-o compensare mai rapidă a acțiunii, ceea ce duce la o perioadă mai scurtă de eliminare înainte de intervenția chirurgicală și, potențial, la o reducere a sângerării legate de procedura. cei

cu IM sau diabet zaharat, care se caracterizează prin niveluri mai mari de trombocite reticulate, care sunt hiperreactive și asociate cu rezultate mai proaste.4

Tipul de strategie de management ar trebui, de asemenea, luat în considerare în alegerea inhibitorului receptorului P2Y12. La pacienții cu IM care sunt tratați cu PCI, pot fi utilizați toți cei trei agenți, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor.5-10 Deși la pacienții cu STEMI, probabilitatea de a efectua ICP este de obicei mare, permițând astfel alegerea dintre toate medicamentele, la pacienții cu NSTEMI, fie alegerea de a pretrata, fie incertitudinile cu privire la următoarele strategii de management, dar nu poate limita alegerea între agenții clopigrel și clopigrel. prasugrel, sunt aprobate pentru pretratament și pentru tratamentul pacienților cu NSTEMI care sunt gestionați medical.5,6,9,10 În acest ultim scenariu, ticagrelor reprezintă tratamentul de primă linie, datorită beneficiului arătat față de clopidogrel în subgrupul administrat medical al studiului PLATO.35

Comutarea antagoniştilor receptorilor P2Y12

Schimbarea terapiilor care inhibă P2Y12 apare frecvent în practica clinică, în special în situația acută a pacienților care prezintă un IM.80,86,87 Mai multe circumstanțe pot determina clinicienii să schimbe agenții antiplachetari în faza acută a unui IM. Trecerea de la clopidogrel la un agent mai nou apare de obicei la pacienții care sunt tratați în prealabil cu clopidogrel, datorită profilului clinic mai bun al prasugrelului și ticagrelor.80,86,87 Trecerea de la clopidogrel la ticagrelor.

Primul contact medical
NSTEMI

FIGURA 19-6 Algoritm pentru alegerea antagoniştilor receptorilor P2Y12 la pacienţii cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI). *Alegerea de a pretrata cu un antagonist al receptorului P2Y12 ar trebui să se bazeze pe raportul risc/beneficiu al unei astfel de abordări, luând în considerare riscul trombotic și de sângerare. Administrarea precoce a terapiei antiplachetare poate proteja pacientul de evenimentele trombotice în perioada vulnerabilă înainte și imediat după intervenția coronariană percutanată (ICP). Cu toate acestea, pretratamentul poate duce la un exces inutil de inhibare a trombocitelor și riscuri de sângerare asociate atunci când pacienții nu sunt supuși PCI, cum ar fi pacienții fără boală coronariană sau pacienții care necesită o intervenție chirurgicală de bypass coronarian (CABG). +Dacă pacientul a fost tratat anterior cu clopidogrel, trebuie luată în considerare trecerea la prasugrel sau ticagrelor.

a avut loc la aproape jumătate dintre pacienții înscriși în studiul PLATO, care a arătat rezultate consistente de siguranță și eficacitate, indiferent de expunerea anterioară la clopidogrel. În cadrul studiului, pacienții randomizaţi la terapia cu ticagrelor au fost trataţi cu o LD de 180 mg, indiferent de momentul în care a fost administrată ultima doză de clopidogrel.34 În consecință, o abordare similară ar trebui aplicată în practica clinică ori de câte ori se trece de la clopidogrel la ticagrelor în faza acută a IM.

Trecerea de la clopidogrel la prasugrel nu a fost explorată în studiul TRITON TIMI 38.4 Datele din registre nu au evidențiat probleme majore privind siguranța (de exemplu, sângerare) legate de schimbare.80-86-87 Datele surogat din studiile farmacodinamice dedicate au arătat că pacienții tratați în prealabil cu clopidogrel pot trece la nivelul crescut de inhibare a plachetelor. Acestea sunt obținute mai rapid la trecerea la un LD de 60 mg, mai degrabă decât la un MD de 10 mg, și fără nicio interacțiune medicamentoasă, indiferent dacă un pacient a fost în tratament de întreținere de 75 mg/zi sau a primit recent o LD de 600 mg de clopidogrel. MI.87

Trecerea de la un nou inhibitor al receptorului P2Y12 la clopidogrel apare frecvent în practica clinică, dar cu date limitate care să susțină această abordare.w^87 Costurile reduse asociate cu o formulare generică de clopidogrel, precum și preocupările legate de sângerare cu prasugrel și ticagrelor, rămân motive cheie pentru trecerea la clopidogrel. În absența unor studii clinice care să investigheze efectele unei astfel de strategii, bazate pe considerații farmacodinamice,

Primul contact medical
STEMI

Tratament

Decizie privind managementul

Fără angiografie de urgență

Terapia fibrinolitică

PCI primar

FIGURA 19-7 Algoritm pentru alegerea antagoniştilor receptorilor P2Y12 la pacienţii cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI). *Testat doar în câteva studii mici nerandomizate cu pacienți supuși intervenției coronariene percutanate întârziate (ICP). +Alegerea de a pretrata cu un antagonist al receptorului P2Y12 ar trebui să se bazeze pe raportul risc/beneficiu al unei astfel de abordări, luând în considerare riscul trombotic și de sângerare. Administrarea precoce a terapiei antiplachetare poate proteja pacientul de evenimentele trombotice în perioada vulnerabilă înainte și imediat după PCI. Cu toate acestea, pretratamentul poate duce la un exces inutil de inhibare a trombocitelor și riscul de sângerare asociat atunci când pacienții nu sunt supuși PCI, cum ar fi pacienții fără boală coronariană sau pacienții care necesită o intervenție chirurgicală de bypass coronarian (CABG). *Dacă pacientul a fost tratat anterior cu clopidogrel, trebuie luată în considerare trecerea la prasugrel sau ticagrelor.

ori de câte ori este necesară trecerea de la prasugrel sau ticagrelor, clopidogrelul trebuie administrat cu 600 mg LD, din cauza profilului său impredictibil inhibitor al trombocitelor.87

Datele din registru indică faptul că schimbările între noii inhibitori ai receptorului P2Y12 apar rar, variind de la 2% la 4% dintre pacienţi.80,86,87 În acest context, datele clinice lipsesc, iar studiile farmacodinamice sunt, de asemenea, limitate. Cu toate acestea, s-a demonstrat că trecerea de la ticagrelor la prasugrel este asociată cu o creștere acută (24 până la 48 de ore) a reactivității plachetare, potențial din cauza unei interacțiuni medicamentoase, care este redusă cu administrarea de 60 mg LD90. un LD este preferat atunci când se comută între noii inhibitori ai receptorului P2Y12.

Trecerea de la cangrelor intravenos la clopidogrel a fost testată în studii clinice la scară largă, în timp ce datele privind trecerea la noi agenți au fost obținute din studii farmacodinamice mici. În general, datele disponibile sugerează că clopidogrelul și

prasugrelul trebuie administrate imediat după întreruperea perfuziei cu cangrelor pentru a evita o interacțiune farmacodinamică, deoarece acești agenți concurează pentru același loc de legare a ADP.87,92 În schimb, ticagrelorul este un antagonist ADP necompetitiv și, prin urmare, poate fi administrat înainte, în timpul sau după interacțiunea medicamentului descrisă93. orice inhibitor oral al receptorului P2Y12 la cangrelor, care poate fi astfel început în orice moment.87-92'93

REZUMAT

Terapia antiplachetă are un rol esențial în tratamentul pacienților cu IM. În prezent, DAPT cu o combinație de aspirină și fie prasugrel, fie ticagrelor ar trebui să fie considerat tratamentul de elecție în cazul IM acut, deoarece acești agenți realizează o inhibare a trombocitelor mai rapidă și mai puternică în comparație cu clopidogrel și îmbunătățesc rezultatele cu un profil de siguranță general satisfăcător. Clopidogrelul trebuie luat în considerare pentru pacienții cu contraindicații toprasugrel și ticagrelor și pentru cei care necesită tratament anticoagulant oral adjuvant. Descoperirile conform cărora pacienții continuă să experimenteze evenimente ischemice în ciuda blocării receptorilor COX-1 și P2Y12 au suscitat interes pentru strategii antitrombotice alternative, cum ar fi agenți care vizează diferitele căi implicate în tromboză sau medicamente intravenoase, care sunt deosebit de atractive pentru a obține un efect antiplachetar imediat în faza incipientă a unui SCA.

Referințe clasice

Chen ZM, și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirină la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo, Lancet 366:1607, 2005.

Grup de colaborare ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival): Studiu randomizat cu streptokinaza intravenoasă, aspirina orală, ambele sau niciunul dintre 17.187 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut: ISIS-2. Grupul de colaborare ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), Lancet 1988(2):349, 1988.

Mehta SR, et al.: Efectele pretratamentului cu clopidogrel și aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: studiul PCI-CURE Lancet 358:527, 2001.

Sabatine MS, și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirina și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, NEngl J Med 352:1179, 2005.

Steinhubl SR, et al.: Terapia antiplachetă orală dublă timpurie și susținută după intervenția coronariană percutanată: un studiu controlat randomizat, JAMA 288:2411, 2002.

Wiviott SD și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, NEngl J Med 357:2007, 2001.

Yusuf S, și colab.: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, N Engl J Med 345:494, 2001.

Referințe

FalkE, et al.: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view, Eur Heart J 34:719, 2013.

Libby P: Mecanismele sindroamelor coronariene acute și implicațiile lor pentru terapie, N Engl J Med 368:2013, 2004.

Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S: Principiile de bază ale biologiei trombocitelor și implicațiile clinice, Circ J 74:597, 2010.

Franchi F, Angiolillo DJ: Agenți antiplachetari noi în sindromul coronarian acut, Nat Rev Cardiol 12:30, 2015.

Amsterdam EA, et al.: Ghidul AHA/ACC 2014 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, C'irculation 130:e344, 2014.

Roffi M, et al.: 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart J 37:0167.

O'Gara PT, et al.: Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 61:e78, 2013.

Steg PG, et al.: Ghidurile ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care se prezintă cu supradenivelare de segment ST, Eur Heart J 33:2569, 2012.

Levine GN, et al.: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenția coronariană percutanată. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, J Am Coll Cardiol 58:e44, 2011.

Windecker S, și colab.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Toracic Surgery (EACTS) Dezvoltat cu contribuția specială a European Association of Percutaneous HeartE Cardiovascular Interventions (JAPCI,45),1 2014.

Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S: Antagonismul receptorilor trombinei trombocitelor și aterotromboza, Eur Heart J 31:17, 2010.

Angiolillo DJ, Ferreiro JL: Terapia antiplachetă și anticoagulantă pentru boala aterotrombotică: rolul agenților actuali și emergenti, Am J Cardiovasc Drugs 13:233, 2013.

Mega JL, Simon T: Farmacologia medicamentelor antitrombotice: o evaluare a tratamentelor orale antiplachetare și anticoagulante, Lancet 386:281, 2015.

Angiolillo DJ: Evoluția terapiei antiplachetare în tratamentul sindroamelor coronariene acute: de la aspirină până în zilele noastre, Drugs 72:2087, 2012.

Mehta SR, et al.: Doze comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, N Engl J Med 363:930, 2010.

Pettersen AÂ, et al.: Reactivitate mare a trombocitelor la aspirină și rezultat clinic la pacienții cu boală coronariană stabilă: rezultate din ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial), J Am Heart Assoc 1:e000703, 2012.

Grosser T, și colab.: Rezistența la medicamente și pseudorezistența: o consecință neintenționată a aspirinei de acoperire enterică, Circulation 127:377, 2013.

Capodanno D, și colab.: Efectele farmacodinamice ale diferitelor regimuri de dozare a aspirinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu boală coronariană, Circ Cardiovasc Interv 4:180, 2011.

Karve AM, et al.: Utilizarea contemporană a ticagrelor în practica intervențională (de la Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium), Am J Cardiol 115:1502, 2015.

Bueno H, et al.: Oportunități de îmbunătățire a terapiei anti-trombotice și alte strategii pentru managementul sindroamelor coronariene acute: perspective de la EPIOR, un studiu internațional al modelelor de practică curentă, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 5:3, 2016.

Tantry US, și colab.: Consens și actualizare privind definiția reactivității trombocitelor în timpul tratamentului la adenozin difosfat asociat cu ischemie și sângerare, J Am Coll Cardiol 62:2261, 2013.

Stone GW, și colab.: Reactivitatea trombocitelor și rezultatele clinice după implantarea arterei coronare a stentului cu eluție de medicamente (ADAPT-DES): un studiu prospectiv de registru multicentric, Lancet 382:614, 2013.

Aradi D, și colab.: Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: analiză colaborativă asupra rolului reactivității plachetare pentru stratificarea riscului după intervenția coronariană percutanată, Eur Heart J 36:1762, 2015.

Montalescot G, și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate pentru infarct miocardic cu supradenivelare de ST (TRITON-TIMI 38): studiu controlat, dublu-orb, randomizat, Lancet 373:723, 2009.

Wiviott SD și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza în infarctul miocardic 38, Circulație 118, 206826.

Mega JL și colab.: Polimorfisme genetice ale citocromului P450 și răspunsul la prasugrel: relație cu rezultatele farmacocinetice, farmacodinamice și clinice, Circulation 119:2553, 2009.

O'Donoghue ML, et al.: Efectul farmacodinamic și eficacitatea clinică a clopidogrelului și prasugrelului cu sau fără un inhibitor al pompei de protoni: o analiză a două studii randomizate, Lancet 374:989, 2009.

Kohli P, și colab.: Doza de descărcare de aspirină și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu prasugrel versus clopidogrel: o analiză din studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrelfarsis In My Collorocardisis) Cardiol 63:225, 2014.

Smith PK și colab.: Beneficiul de mortalitate cu prasugrel în cohorta de grefare de bypass coronarian TRITON-TIMI 38: analiza datelor retrospective ajustate la risc, J Am Coll Cardiol 60:388, 2012.

Roe MT, și colab.: Prasugrel versus clopidogrel pentru sindroame coronariene acute fără revascularizare, N Engl J Med 367:1297, 2012.

Roe MT și colab.: Pacienți vârstnici cu sindroame coronariene acute gestionate fără revascularizare: perspective asupra siguranței terapiei antiplachetare duale pe termen lung cu prasugrel în doză redusă față de clopidogrel în doză standard, Circulation 128:823, 2013.

Wiviott SD și colab.: Prasugrel versus clopidogrel pentru pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST cu sau fără angiografie: o analiză secundară, prespecificată a studiului TRILOGY ACS, Lancet 382:605, 2013.

Gurbel PA, și colab.: Evaluarea randomizată dublu-orb a ONSET și OFFSET a efectelor antiplachetare ale ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu boală coronariană stabilă: studiul ONSET/OFFSET, Circulation 120:2577, 2009.

Wallentin L, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 361:1045, 2009.

James SK, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute destinate managementului non-invaziv: substudiu din studiul prospectiv randomizat privind inhibiția PLATelet și rezultatele pacientului (PLATO), BMJ 342:d3527, 2011.

Cannon CP, et al.: Comparația ticagrelor cu clopidogrel la pacienții cu o strategie invazivă planificată pentru sindroamele coronariene acute (PLATO): un studiu randomizat dublu-orb, Lancet 375:283, 2010.

Held C și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian: rezultate din studiul PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), J Am Coll Cardiol 57:672, 2011.

Lindholm D și colab.: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST cu sau fără revascularizare: rezultate din studiul PLATO, Eur Heart J 35:2083, 2014.

Steg PG și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute cu supradenivelare ST destinate reperfuziei cu intervenție coronariană percutanată primară: o analiză a subgrupului de studiu privind inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului (PLATO), Circulation 122:2131, 2010.

James S, și colab.: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și diabet: un substudiu din studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), Eur Heart J 31:3006, 2010.

Husted S, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute: un substudiu din studiul prospectiv randomizat privind inhibiția PLATelet și rezultatele pacientului (PLATO), Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5:680, 2012.

James SK, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, Circulation 125:2914, 2012.

Kohli P, et al.: Reducerea primelor evenimente cardiovasculare și recurente cu ticagrelor în comparație cu clopidogrel în studiul PLATO, Circulation 127:673, 2013.

James S, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel în sindroame coronariene acute în relație cu funcția renală: rezultate din studiul Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), Circulation 122:1056, 2010.

Wallentin L și colab.: Efectul polimorfismelor cu un singur nucleotide CYP2C19 și ABCB1 asupra rezultatelor tratamentului cu ticagrelor versus clopidogrel pentru sindroamele coronariene acute: un substudiu genetic al studiului PLATO, Lancet 376:1320, 2010.

Becker RC și colab.: Complicații hemoragice cu antagoniștii receptorului P2Y12 clopidogrel și ticagrelor în studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), Eur Heart J 32:2933, 2011.

Mahaffey KW, et al.: Ticagrelor compared with clopidogrel by region geographic in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial, Circulation 124:544, 2011.

Teng R, Maya J, Butler K: Evaluarea farmacocineticii și farmacodinamicii ticagrelor administrat concomitent cu aspirină la voluntari sănătoși, Trombocite 24:615, 2013.

Cattaneo M, Schulz, Nylander S: Efectele mediate de adenozină ale ticagrelorului: dovezi și relevanță clinică potențială, J Am Coll Cardiol 63:2503, 2014.

Armstrong D, și colab.: Caracterizarea farmacologiei adenozinei a ticagrelorului dezvăluie inhibarea relevantă din punct de vedere terapeutic a transportorului nucleozidic echilibrat 1, J Cardiovasc Pharmacol Ther 19:209, 2014.

Bonello L, et al.: Ticagrelor crește concentrația plasmatică de adenozină la pacienții cu sindrom coronarian acut, J Am Coll Cardiol 63:872, 2014.

Storey RF și colab.: Funcția pulmonară la pacienții cu sindrom coronarian acut tratați cu ticagrelor sau clopidogrel (din substudiul privind inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului [PLATO]), Am J Cardiol 108:1542, 2011.

Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Goudevenos J: Efectele inhibării receptorului P2Y12 la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, Am J Cardiol 113:2064, 2014.

Franchi F, Rollini F, Muniz-Lozano A, et al.: Cangrelor: o revizuire a dezvoltării farmacologiei și a studiilor clinice, Expert Rev Cardiovasc Ther 11:1279, 2013.

Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, și colab.: Efectele farmacodinamice ale cangrelor și clopidogrel: substudiul funcției trombocitelor din studiile Cangrelor versus terapia standard pentru a obține un management optim al inhibiției trombocitelor (CHAMPION), J Thromb Thrombolysis 34:44, 2012.

Harrington RA, și colab.: Inhibarea trombocitelor cu cangrelor la pacienții supuși PCI, N Engl J Med 361:2318, 2009.

Bhatt DL, et al.: Blocarea trombocitelor intravenoase cu cangrelor în timpul PCI, N Engl J Med 361:2330, 2009.

Bhatt DL și colab.: Efectul inhibării trombocitelor cu cangrelor în timpul PCI asupra evenimentelor ischemice, N Engl J Med 368:1303, 2013.

White HD și colab.: Reducerea evenimentelor ischemice imediate cu cangrelor în PCI: o analiză comună a studiilor CHAMPION folosind definiția universală a infarctului miocardic, Am Heart J 163:182. e4, 2012.

Genereux P, și colab.: Impact of intraprocedural stent thrombosis during percutaneous coronary intervention: insights from the CHAMPION PHOENIX Trial (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention), J Am Coll Cardiol 4, 206119.

Steg PG și colab.: Efectul cangrelor asupra rezultatelor periprocedurale în intervențiile coronariene percutanate: o analiză comună a datelor la nivel de pacient, Lancet 382:2013, 1981.

Angiolillo DJ, et al.: Bridging antiagregate therapy with cangrelor la pacientii supusi unei interventii chirurgicale cardiace: un studiu randomizat controlat, JAMA 307:265, 2012.

Muniz-Lozano A, et al.: Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice, Ther Adv Cardiovasc Dis 7:197, 2013.

Franchi F, și colab.: Antagonismul receptorului trombină trombocitară cu vorapaxar: o revizuire a dezvoltării farmacologiei și a studiilor clinice, Future Cardiol 11:547, 2015.

Tricoci P, et al.: antagonist al receptorilor de trombină vorapaxar în sindroame coronariene acute, N Engl J Med 366:20, 2012.

Morrow DA, et al.: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events, N Engl J Med 366:1404, 2012.

FDA Clopidogrel Informații complete de prescriere. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020839s048lbl.pdf. Accesat la 1 mai 2015.

FDA Prasugrel Informații complete de prescriere. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022307s002lbl.pdf. Accesat la 1 mai 2015.

EMA: Raport de evaluare pentru Efient. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf. Accesat la 1 mai 2015.

FDA: Ticagrelor Informații complete de prescriere. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/ 2013/022433s010lbl.pdf. Accesat la 1 mai 2015.

EMA: Raport de evaluare pentru Brilique. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_librar y/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001241/WC500100492.pdf. Accesat la 1 mai 2015.

FDA: Vorapaxar Prescriping Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/ 2014/204886s000lbl.pdf. Accesat la 1 mai 2015.

EMA: Raport de evaluare Vorapaxar. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/m edicines/human/medicines/002814/human_med_001839.jsp&mid=WC0b01ac058001d12 4. Accesat la 1 mai 2015.

Cangrelor Statele Unite ale Americii informații complete de prescriere [online]. www.kengreal.com/pdfs/kengreal -us-prescribing-information.pdf. Accesat la 1 iulie 2015.

Informații de prescriere Cangrelor EMA [online]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_ library/EPAR_-_Product_Information/human/003773/WC500188098.pdf. Accesat la 1 iulie 2015.

Capodanno D, Angiolillo DJ: Pretratamentul cu medicamente antiplachetare la pacienții cu boală coronariană tratați invaziv în epoca contemporană: revizuirea dovezilor și a ghidurilor de practică, Circ Cardiovasc Interv 8:e002301, 2015.

Valgimigli M: Pretratamentul cu inhibitori P2Y12 în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST este justificat clinic, Circulation 130:1891, 2014.

Collet JP, și colab.: Pretratamentul cu inhibitori P2Y12 în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: o strategie învechită și dăunătoare, Circulation 130:1904, 2014.

Sherwood MW, și colab.: Utilizarea timpurie a clopidogrelului versus prasugrel în rândul pacienților contemporani cu STEMI și NSTEMI din SUA: informații de la National Cardiovascular Data Registry J Am Heart Assoc 3:e000849, 2014.

De Luca L, și colab.: Strategii antitrombotice contemporane la pacienții cu sindrom coronarian acut internați în unitățile de îngrijire cardiacă din Italia: Studiul EYESHOT, Eur Hear JAcute Cardiovasc Care 4:441-445, 2015.

Bellemain-AppaixA, și colab.: Asocierea pretratamentului cu clopidogrel cu mortalitatea, evenimentele cardiovasculare și sângerarea majoră în rândul pacienților supuși intervenției coronariene percutanate: o revizuire sistematică și meta-analiză, JAMA 308:2507, 2012.

Montalescot G, et al.: Pretratamentul cu prasugrel în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, NEngl J Med 369:999, 2013.

Bellemain-Appaix A, și colab.: Reevaluarea pretratamentului cu tienopiridină la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST: o revizuire sistematică și meta-analiză, BMJ 349:g6269, 2014.

Montalescot G, et al.: Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarct, N Engl J Med 371:1016, 2014.

Schulz S, și colab.: Comparație randomizată a ticagrelor versus prasugrel la pacienții cu sindrom coronarian acut și proiectarea strategiei invazive planificate și rațiunea regimului de stenting intracoronar și antitrombotic: acțiune rapidă timpurie pentru tratamentul coronarian (ISAR-REACT) 5 trial, J Cardiovasc Transl, Res 2074:9.

Bagai A, și colab.: Comutarea în spital între inhibitorii receptorului de adenozin difosfat la pacienții cu infarct miocardic acut tratați cu intervenție coronariană percutanată: perspective asupra practicii contemporane din studiul TRANSLATE-ACS, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 4:499-508, 2014.

Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ: Comutarea inhibitorilor receptorului P2Y12 la pacienții cu boală coronariană, Nat Rev Cardiol 13:11-27, 2016.

Angiolillo DJ, et al.: Creșterea inhibării trombocitelor după trecerea de la clopidogrel de întreținere la prasugrel la pacienții cu sindroame coronariene acute: rezultate ale studiului SWAP (Switching Anti Platelet), J Am Coll Cardiol 56:1017, 2010.

Diodati JG, și colab.: Efectul asupra reactivității trombocitelor de la o doză de încărcare de prasugrel după o doză de încărcare de clopidogrel în comparație cu o doză de încărcare de prasugrel în monoterapie: Transferul de la doza de încărcare de clopidogrel la doza de încărcare de prasugrel la pacienții cu sindrom coronarian acut (TRIPLET): un trial controlat aleatoriu, controlat prin Circular67. 2013.

Angiolillo DJ, et al.: Evaluarea farmacodinamică a trecerii de la ticagrelor la prasugrel la pacienții cu boală coronariană stabilă: rezultatele studiului SWAP-2 (Switching Anti Platelet-2), J Am Coll Cardiol 63:1500, 2014.

Bassez C și colab.: Eficacitatea trecerii „răspunzătorilor scăzuti” la prasugrel la ticagrelor după sindromul coronarian acut, Int J Cardiol 176:1184, 2014.

Schneider DJ, et al.: Efecte farmacodinamice în timpul tranziției dintre cangrelor și prasugrel, Coron Artery Dis 26:42, 2015.

Schneider DJ, et al.: Efecte farmacodinamice în timpul tranziției dintre cangrelor și ticagrelor, JACC Cardiovasc Intv 7:435, 2014.

Practică clinică/Controverse

Individualizarea terapiei antiplachetare pentru pacienții cu sindroame coronariene acute

Jean Philippe Collet și Guillaume Cayla

INTRODUCERE

Combinația de aspirină cu inhibitori ai P2Y12, care este cunoscută și sub denumirea de terapie antiagregantă duală, este standardul de îngrijire pentru tratamentul antiagregant plachetar oral la pacienții care prezintă un sindrom coronarian acut (SCA) și/sau care suferă intervenție coronariană percutanată (PCI). Agregarea trombocitară indusă de (ADP) și apariția evenimentelor ischemice și hemoragice sunt limitări ale acestui promedicament. În schimb, inhibitorii P2Y12 orali de a doua generație (de exemplu, prasugrel și ticagrelor) prezintă o inhibare mai consistentă, rapidă și profundă a receptorului P2Y12 și produc reduceri suplimentare ale riscului de evenimente ischemice, deși cu mai multe complicații hemoragice (vezi capitolul 19). când este posibil să se evalueze efectul medicamentului măsurabil și când există posibilitatea identificării pacienților cu risc de a dezvolta rezultate adverse. Tratamentul individualizat bazat pe teste la punctul de îngrijire este acum posibil din punct de vedere tehnic, cu potențialul de a îmbunătăți riscul și/sau beneficiul terapiei orale P2Y12 prin identificarea răspunsurilor extreme și ajustarea tratamentului.3 Există un consens că reactivitatea trombocitară (HPR) ridicată în timpul tratamentului sau inhibarea ADP este un factor de risc major pentru evenimentele ischemice și/sau respectiv ischemice post-PCI. Cu toate acestea, ghidurile au oferit o recomandare de clasa IIb pentru testarea funcției trombocitelor sau genotiparea dacă rezultatele testării pot modifica managementul.1 În acest capitol, dezvoltăm conceptul potrivit căruia individualizarea terapiei antiplachetare orale reflectă influențe cu mai multe fațete cu o varietate de implicații clinice potențiale.

METABOLISMUL ȘI RĂSPUNSUL BIOLOGIC CLOPIDOGREL

Clopidogrelul este un derivat de tienopiridină de a doua generație care se leagă în mod specific și ireversibil de receptorul purinergic P2Y12 plachetar, inhibând activarea și agregarea plachetară mediată de ADP (vezi capitolul 19). Este un promedicament inactiv care necesită oxidare de către sistemul hepatic citocrom P450 (CYP) pentru a genera clopidogrel H4-tiol, metabolitul activ presupus care leagă selectiv receptorul P2Y12. Agregarea trombocitară este afectată nu numai atunci când este declanșată de ADP, ci și de alte substanțe care necesită ADP eliberat ca amplificator (Figura 20-1).

Variabilitatea largă interindividuală a răspunsului biologic la clopidogrel este o limitare stabilită a clopidogrelului și are factori determinanți multipli, inclusiv factori de mediu, celulari, clinici și genetici (Figura 20-2).3 HPR și reactivitatea trombocitară la tratament (LPR) au fost asociate cu evenimente ischemice și hemoragice recurente.4-5. LPR. Există mai multe metode, fără consens cu privire la cea mai bună metodă de utilizat.6

METODE DE TESTARE A FUNCȚIEI PLACHETARE

În prezent, există patru teste stimulate de ADP (fosforilare a fosfoproteinei stimulate cu vasodilatator [VASP]: test VASP-P, [Diagnostica Stago, Biocytex, Asnieres, Franța]; agregometrie cu impedanță multiplacă, [Dynabyte Medical, München, Germania];

VerifyNow [Accumetric transmisie, San Diego, California; [LTA]) care sunt validate pentru predicția trombozei și sângerării stentului la pacienții cu SCA. Există diferențe metodologice substanțiale care explică acordul imperfect între testele stimulate cu ADP.

Intestin

III

Tratament

Clopidogrel

H

cooch3

ABCB1

S'

nu

cl'

P-glicoproteina/ MDR1

Ficat

Clopidogrel

2-oxo-Clopidogrel

nu

N

S'

S'

cr

Esterazele

% «.COOCH3

H. *COOCH3

metabolit activ

CYP2C19

CYP1A2

CYP2B6

O

CYP3A4

CYP2B6

CYP2C19

CYP2C9

Esterază (PON1)

Metaboliți inactivi 85% din doza de clopidogrel

Cis-tiol major

FIGURA 20-1 Activarea metabolică a clopidogrelului. Biodisponibilitatea promedicamentului este determinată de absorbția intestinală, care ar putea fi limitată de pompa de eflux MDR1 (codificată de ABCB1). Ulterior, 85% din promedicament este transformat în metaboliți inactivi de către esteraze. Restul de 15% este transformat într-un metabolit activ prin oxidări în două etape. Prima etapă oxidativă (CYP2C19) produce intermediarul 2-oxo-clopidogrel. A doua etapă (CYP2C19) produce metabolitul bioactiv, care se leagă ireversibil de receptorii P2Y12. ADP, adenozin difosfat; PON1, paraoxonaza-1.

Endotiol minor

cooch3

și eterogenitatea în clasificarea subiecților cu risc de evenimente trombotice. Abordarea măsurării globale a agregării (agregarea trombocitară) este de obicei mai puțin specifică acțiunii medicamentului, în timp ce analiza efectului medicamentului cu specificitate ridicată la niveluri subcelulare (cum ar fi fosforilarea VASP) oferă mai puține informații cu privire la starea generală a cascadei de activare și agregare. LTA cu stimulare ADP este recomandată numai atunci când nu sunt disponibile teste standardizate. Pe baza dovezilor disponibile în prezent, cele mai bune limite preliminare pentru stratificarea riscului includ 95 și 208 unități de reacție P2Y12 (PRU) pentru VerifyNow, 19 și 46 U pentru Multiplate și 10% și 50% indicele de reactivitate a trombocitelor (PRI) pentru VASP-P pentru sângerare și, respectiv, stent sugerat (20-1 Tmboză). limitele pot fi diferite în funcție de prezentarea clinică, momentul de la PCI, succesul procedurii și etnie și, prin urmare, necesită o validare suplimentară.

Fosforilarea fosfoproteinei stimulată de vasodilatator

Măsurarea stării de fosforilare a VASP folosind citometria în flux este o metodă complet specifică receptorului P2Y12 pentru evaluarea inhibării receptorului ADP. VASP este un al doilea mesager în calea de semnalizare a receptorului P2Y12. Raportul dintre VASP defosforilat și fosforilat este o măsură selectivă a inhibării P2Y12. Măsurarea nu este influențată de prezența inhibitorilor receptorului glicoprotein IIb/IIIa (GPI) și este singurul test care este capabil să evalueze gradul de inhibare a receptorului P2Y12 fără influența receptorului P2Y1. Este nevoie de un mediu special de laborator și de personal cu experiență în analiza citometriei în flux, ceea ce face ca metoda să fie inadecvată pentru scopurile clinice de rutină, dar ideală pentru cercetarea funcției trombocitelor.

Agregometrie cu impedanță multiplacă

Agregometria cu impedanță muliplate este o agregometrie standardizată, semi-automatizată, care evaluează eficacitatea inhibării trombocitelor în sângele integral. Evaluarea este semnificativ mai rapidă și mai fiabilă decât agregometria convențională. Utilizează un agregometru de impedanță care detectează modificările impedanței electrice în timp între doi electrozi scufundați în sânge integral anticoagulat cu hirudină diluat cu soluție salină. Modificările de impedanță sunt reprezentate grafic în timp, rezultând o curbă de agregare care este similară cu LTA. Această tehnică necesită pregătirea probei și pipetarea pe toată durata evaluării. Costul testării este între costurile LTA și VerifyNow

Evenimente de sângerare

i

i

Evenimente ischemice

Factori clinici

Factori genetici

i

i

Factorii trombocitari

Nerespectarea prescrierii/conformitatea slabă

Subdozare/absorbție slabă

Interacțiuni medicament-medicament care implică CYP

Sindromul coronarian acut

Diabet zaharat/rezistență la insulină

Indicele de masă corporală crescut

polimorfisme CYP2C19

polimorfisme ABCB1

polimorfisme P2Y12

polimorfisme GP IIIa

Turnover-ul trombocitelor accelerat

Supreglarea căii de activare a trombocitelor

Vârstă

Fumat

Insuficiență renală

FIGURA 20-2 Factori asociați cu variabilitatea răspunsului la clopidogrel. GP, Glicoproteină; HPR, reactivitate plachetar mare; LPR, reactivitate plachetar scăzută.

TABELUL 20-1 Cele mai bune limite validate ale reactivității trombocitelor pentru a prezice tromboza și sângerarea stentului.3,4

PRI, indicele de reactivitate a trombocitelor; PRU, unitate de reactivitate plachetar; U, unitate de agregare;

VASP-P, fosforilarea fosfoproteinelor stimulată de vasodilatator.

Verificați acum

Sistemul VerifyNow este un test la punctul de îngrijire care măsoară agregarea trombocitelor indusă de agonist prin detectarea optică bazată pe turbidimetric. Trombocitele sunt activate de prezența agoniștilor și se leagă de granulele acoperite cu fibrinogen, determinând aglutinanții să iasă din soluție. Rezultatele sunt raportate ca PRU, cu o valoare PRU mai mică corespunzând unui grad mai mare de inhibare a receptorului P2Y12. Avantajele sistemului VerifyNow includ simplitatea, sensibilitatea, viteza și ușurința în utilizare.

Agregometria transmisiei luminii

Transmisanța luminii infraroșii care trece prin plasma săracă în trombocite este utilizată pentru a reprezenta o agregare de 100%, iar modificările optice de la 0%, stabilite de plasma bogată în trombocite nestimulată, sunt evaluate ca răspuns la inductori. Ca activat

trombocitele se agregă după inductori, densitatea optică scade în absența medicației antiplachetare. Este ieftin și instrumentul standard de aur istoric pentru studiile funcției trombocitelor, cu utilizare pe scară largă și cu experiență clinică semnificativă atât în studiile farmacodinamice, cât și în cele clinice. Cu toate acestea, LTA necesită timp şi necesită personal de laborator instruit, ceea ce împiedică testarea serviciului de 24 de ore/7 zile la pat. Lipsa standardizării cauzată de diversitatea concentrației de agonist utilizat (5, 10, 20 pM), estimarea preferată pentru evaluare (agregare maximă, agregare tardivă), alegerea anticoagulantelor (citrat, hirudină sau fenilalanil-prolil-arginil clorometil cetonă), specificații diferite de timp și preparare a probei în tehnici de anticoagulant (PPACK) viteza) sunt alte limitări importante.

JUSTIFICARE PENTRU TESTAREA FUNCȚIEI PLACHETARE

Individualizarea terapiei antiplachetare pentru pacienții cu sindroame coronariene acute

Utilitatea prognostică a testării funcției trombocitelor pentru evenimente trombotice

Testarea funcției trombocitelor a confirmat că semnalizarea receptorului P2Y12 este o componentă majoră a formării trombusului fiziopatologic la pacienții cu SCA tratați cu PCI. În special, HPR a apărut ca un predictor independent pentru tromboza stentului. În studiul ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents), cel mai mare studiu observațional asupra funcției trombocitelor efectuat până în prezent,

aproximativ 50% din tromboza stentului post-PCI la 30 de zile a fost atribuită reactivității plachetare mari (raportul de risc ajustat în funcție de propensie [HR], 3,0; interval de încredere [IC] 95%, 1,39 până la 6,49; P = 0,005), definită ca o valoare PRU de mai mult de 20 HPR. cu o tromboză de stent certă și/sau probabilă de 1 an (HR ajustat, 2,49; IC 95%, 1,43 până la 4,31; P = 0,001) și infarct miocardic (IM) (HR ajustat, 1,42; IC 95%, 1,061; P = 1,061; 0,001). Cu toate acestea, riscul asociat cu HPR este modulat de caracteristicile clinice și de rezultatele procedurale ale individului studiat. De exemplu, acuratețea predictivă a HPR față de ADP a fost mai mare la pacienții cu SCA (HR ajustat, 3,91; IC 95%, 1,51 până la 10,11; P = 0,005) decât la pacienții cu boală coronariană stabilă (HR ajustat, 1,49; IC 95%, 0,39 la = 6,39; P = 0,39). În studiul TRILOGY-ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes), HPR la pacienții tratați cu clopidogrel sau prasugrel nu a fost un predictor independent al evenimentelor adverse. corelația cu rezultatul la pacienții tratați cu acești antagoniști ADP de generația a treia nu a fost încă stabilită.6

Utilitatea prognostică a testării funcției trombocitelor pentru evenimentele de sângerare

Printre pacienții tratați cu inhibitori P2Y12, LPR, definit în tabelul 20-1, este asociat cu un risc crescut de complicații hemoragice majore în comparație cu reactivitate plachetară optimă (risc relativ [RR] 1,74; 95% CI, 1,47 până la 2,06; P < 0,00001).4 devenind mai aproape de magnitudinea reducerii trombozei stentului sau IM. Lipsa standardizării în definirea evenimentelor hemoragice, durata urmăririi, adjudecarea evenimentelor hemoragice în multe studii și valoarea limită predefinită a LPR sunt limitări recunoscute. În plus, dovezile cu inhibitorii P2Y12 din generația actuală sunt mult mai puține în comparație cu clopidogrel, iar relevanța pragurilor de clopidogrel pentru a defini LPR cu prasugrel și ticagrelor trebuie verificată.8 A fost sugerată o fereastră terapeutică pentru inhibarea P2Y12 și a crescut posibilitatea de a optimiza terapia clinică a raportului beneficiu antiplacător în beneficiul clinic. practică (Figura 20-3).

STRATEGIA DE TRATAMENT GHIDAT DE TESTARE A FUNCȚIEI PLACHETARE

Chiar dacă reactivitatea trombocitară în timpul tratamentului pare a fi o măsură fiabilă și independentă a riscului de evenimente viitoare, conceptul de terapie antiplachetă intensivă selectivă bazată pe un efect măsurat al medicamentului nu a fost niciodată dovedit cu succes. Studiile randomizate care au examinat ipoteza de testare a funcției trombocitelor au fost limitate de ratele scăzute ale evenimentelor, intervențiile farmacologice insuficiente, părtinirea față de recrutarea pacienților cu risc scăzut și intervenția la pacienții care sunt considerați a nu respondenți după plasarea stentului.

Studiul GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay-Impact on Thrombosis And Safety)9 a testat o strategie a unui regim fix de clopidogrel în doză mare (600 mg urmat de 150 mg/zi timp de 6 luni) la pacienți cu reactivitate ridicată la tratament (definită ca 230 P12RUW conform testelor VerifyNow). Această strategie a unei doze fixe mai mari,

indiferent de nivelul atins de inhibare a trombocitelor, nu a redus decesul cardiovascular, IM și tromboza stent după PCI în comparație cu o doză standard de clopidogrel (75 mg/zi). Interpretarea acestor rezultate ar trebui să țină cont de următoarele limitări: o definiție strictă a răspunsului slab la clopidogrel (PRU >230); o intervenție de intensitate scăzută pentru a depăși răspunsul slab; o proporție mică de pacienți cu SCA (15,5% cu biomarkeri pozitivi); și o rată scăzută a evenimentelor (rata evenimentelor observate a fost de 2,3% comparativ cu 5%) din cauza randomizării după intervenția coronariană. O analiză post-hoc a studiului a arătat că valorile PRU mai mici de 208 au fost asociate în mod independent cu obiectivul principal de 60 de zile, care a fost un compus din deces, IM și tromboză de stent (HR, 1,68; 95% CI, 0,76 până la 1,32).10

În Testarea reactivității trombocitelor la pacienții supuși plasării elective de stent pe Clopidogrel pentru a ghida terapia alternativă cu Prasugrel (TRIGGER-PCI), 2150 de pacienți cu boală coronariană stabilă cu risc scăzut, cu stenturi cu eliberare a medicamentului implantate cu succes și peste 208 PRU-uri pe VerifyNow au fost planificați aleatoriu pentru a fi administrați sau administrați aleatoriu. Doza de încărcare de 60 mg, urmată de clopidogrel de 10 mg/zi administrată cu o doză de încărcare de 600 mg și urmată de 75 mg/zi11 Deși TRIGGER-PCI a fost întrerupt devreme din cauza inutilității, strategia activă a fost eficient redusă HPR, care a fost de 6% la prasugrel. Doar o apariție a obiectivului primar a fost raportată la 236 de pacienți care au finalizat 6 luni de urmărire. De importanță, 30% dintre pacienții înrolați au refuzat randomizarea după ce au fost identificați ca având HPR, ceea ce a subliniat limitarea unei strategii de studiu bazată pe identificarea persoanelor considerate nerespondenți în loc de randomizarea utilizării testării funcției trombocitelor și ajustarea tratamentului.

În studiul ARCTIC (Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption Versus Continuation One year After Stenting) (n = 2440)12, HPR a fost identificat la pacienții alocați prin controlul aleatoriu al tratamentului, la această strategie de monitorizare a controlului trombocitelor și a ajustat această strategie de control al tratamentului. pe cât posibil atât înainte cât și după externarea din spital (Figura 20-4). Cu toate acestea, această strategie nu a reușit să arate un beneficiu asupra evenimentelor ischemice care au apărut în primul an după spitalizare pentru revascularizare cu stenturi coronariene cu eliberare de medicament (Figura 20-5). Reactivitatea plachetară ridicată în timpul tratamentului cu aspirină a fost definită ca > 550 de unități de reacție la aspirină. Reactivitatea plachetară înaltă în timpul tratamentului cu tienopiridină a fost definită ca > 235 PRU și 15% sau mai puțin

1,0-1

cr 0,8- O>

eu 0,6"

£

0,4-

ra

E

£ 0,2-

0,0

Urmărire (zile)

835 801

790 762

FIGURA 20-5 Proporția de pacienți cu evenimente de rezultat primar (compozit de deces, infarct miocardic, tromboză de stent, accident vascular cerebral sau revascularizare urgentă la 1 an după implantarea stentului) în studiul ARCTIC. Ajustarea medicamentului a constat într-o nouă doză de încărcare de clopidogrel sau utilizarea de prasugrel, perfuzia de GPI și o doză de întreținere crescută de clopidogrel sau utilizarea de prasugrel. Rata scăzută a SCA (30%) și incapacitatea intervenției de a depăși HPR la 15% dintre pacienți au fost dezavantajele majore ale studiului ARCTIC. Aceleași rezultate au fost confirmate după excluderea tuturor evenimentelor din spital,13 respingând ipoteza că HPR nu este doar un marker de risc, ci este și un factor de risc care poate fi eventual modificat cu medicamentele antiagregante plachetare disponibile. Acest studiu a fost alimentat în mod corespunzător cu o intervenție farmacologică semnificativă și mai agresivă la persoanele care nu răspund, ceea ce a condus la o reducere de două ori a ratei de nonrespondenți. De interes, pacienții cu sângerare majoră au avut mai multe șanse de a avea HPR decât cei care nu au sângerat (34,4% vs. 15,2%; P = 0,001).14 Acest lucru demonstrează că HPR este o trăsătură complexă care integrează doar răspunsul la tratament și, în plus, explică de ce nu a fost un predictor independent de deces în registrul ADAPT-DES.

Limitările testării funcției trombocitelor

În total, nivelul de risc al populației, valoarea limită utilizată pentru a defini HPR la ADP și eterogenitatea ajustării tratamentului la cei care sunt considerați nonrespondenți sunt explicații potențiale pentru lipsa de beneficiu a testării funcției trombocitelor pentru a ghida terapia antiplachetă. De asemenea, trebuie luată în considerare lipsa impactului ajustării tratamentului asupra altor determinanți majori ai reactivității trombocitelor, inclusiv complianța tratamentului.

Performanța predictivă scăzută a testelor funcției trombocitelor rămâne, de asemenea, o limitare majoră. Această performanță slabă reflectă mai întâi prevalența scăzută a

trombozei stent la pacienții stabili. Cu toate acestea, lipsa unei asocieri puternice între reactivitatea trombocitară și tromboza stent rămâne o îngrijorare și explică discriminarea slabă a acestui parametru,15 care ar trebui privit mai degrabă ca un predictor de risc decât ca un instrument de „diagnostic".16 Potrivit studiului ARCTIC, pare probabil ca reclasificarea performanței testelor funcției trombocitelor să apară mai degrabă ca un factor de risc limitat, de susținere a reactivității trombocitelor.

Căutând o fereastră terapeutică a inhibiției P2Y12

Luate împreună, aceste date sugerează că măsurarea răspunsului la tratament prin testele funcției trombocitelor ar trebui să fie limitată la cercetare sau la situații neașteptate și, așa cum se precizează în ghidurile profesionale actuale, nu ar trebui să fie utilizată de rutină clinic. Studiile de individualizare a tratamentului care vizează diferite populații și tipuri de evenimente sunt în desfășurare și au potențialul de a schimba liniile directoare (Tabelul 20-2). Cu toate acestea, există situații specifice în care testele funcției trombocitelor pot ghida terapia, în special în cazurile de evenimente neașteptate, cum ar fi tromboza stentului, probleme de complianță a tratamentului sau o probabilitate mare de răspuns slab la tratament, dacă rezultatele ar putea schimba strategia de tratament.

Studiul ANTARCTIC (Assessment of a Normal versus Tailored Dose of Prasugrel after Stenting in Patients Aged >75 Years to Reduce the Composite of Bleeding, Stent Thrombosis and Ischemic Complications; ClinicalTrials.gov number, NCT01538446) este proiectat pentru a demonstra o strategie de ajustare a dozei plăcilor și a funcției de monitorizare a plachetelor la pacienții care monitorizează superioritatea medicamentului. sunt tratați inițial cu prasugrel 5 mg comparativ cu un medicament convențional

strategie de utilizare a prasugrel 5 mg fără monitorizare și ajustare medicamentoasă (Fig. 20-e1).17 Populația studiată include pacienți cu SCA în vârstă de 75 de ani sau peste care sunt tratați prin PCI cu implantare de stent. Pacienții din brațul de monitorizare vor fi testați cu VerifyNow P2Y12 la 2 săptămâni după inițierea administrării de 5 mg de prasugrel. Pentru prima dată, studiul ANTARCTIC va testa conceptul de fereastră terapeutică, cu o reducere a intensității inhibării P2Y12 trecând de la prasugrel la clopidogrel la pacienții cu LPR. În schimb, doza de prasugrel va fi crescută la pacienții cu HPR. Spre deosebire de studiile randomizate anterioare, obiectivul principal este investigarea beneficiului clinic net, o combinație de sângerare 2, 3 și 5 ale Bleeding Academic Research Consortium (BARC) și obiectivele ischemice.

Studiul TROPICAL ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes Trial; ClinicalTrials.gov number, NCT01959451) testează non-inferioritatea inhibării P2Y12 ghidate pe mai multe plăci în comparație cu pacienții cu ACS praksugrel de 1 an de utilizare la pacienții cu ACS cu risc crescut. Ca și în studiul ANTARCTIC, obiectivul principal este un obiectiv compus al evenimentelor ischemice și hemoragice.

TESTE GENETICE PENTRU RĂSPUNSUL CLOPIDOGREL

Variabilitatea genetică în absorbția și metabolismul clopidogrelului are un impact direct asupra generării metabolitului activ al medicamentului. Metabolismul oxidativ dependent de citocromul hepatic P450 (CYP) în două etape al promedicamentului pare a fi de o importanță deosebită. Purtarea alelei cu pierdere a funcției CYP2C19*2 observată la 15% dintre albi și până la 30% dintre asiatici modifică răspunsul farmacodinamic la clopidogrel, ducând la o rată crescută a evenimentelor cardiovasculare.18-20 În special, riscul de tromboză a stentului este crescut la ambii purtători de unu.67; 4,22; P <.0001) și două (HR, 3,97; 95% CI, 1,75 până la 9,02; P = 0,001) alele cu funcție redusă (Figura 20-6). Acest risc pare să fie independent de factorii clinici și procedurali și de reactivitatea trombocitelor. Cu toate acestea, niciunul dintre studiile utilizate în această metanaliză nu a fost randomizat și există o anumită incertitudine cu privire la impactul unei doze de încărcare a clopidogrelului. Există dovezi care demonstrează că o doză mai mare de clopidogrel este eficientă în îmbunătățirea răspunsurilor de agregare a trombocitelor la purtătorii CYP2C19*2 cu efect de doză genică,21-22, dar că prasugrel și ticagrelor sunt alternative mult mai bune la purtătorii homozigoți.23 Pe scurt, performanța prognostică a testelor genetice.

Pacienți cu SCA tratați prin PCI (BMS sau DES) > 75 de ani

FIGURA 20-e1 Organigrama studiului ANTARCTIC.17 Beneficiul clinic net al terapiei personalizate este evaluat într-o populație cu risc ridicat, cu posibilitatea de titrare în sus și în jos a terapiei antiplachetare. SCA, Sindrom coronarian acut; BARC, Bleeding Academic Research Consortium; BMS, stent metalic gol; CV, cardiovasculare; DES, stent cu eliberare de medicament; MACE, eveniment cardiovascular advers major; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată; PRU, unități de reacție P2Y12. (De la Cayla G, Cuisset T, Silvain J și colab.: Monitorizarea funcției trombocitelor la pacienții vârstnici tratați cu prasugrel după aplicarea stentului pentru un sindrom coronarian acut: designul studiului randomizat ANTARCTIC. Am Heart J 168:674-681, 2014.)

Individualizarea terapiei antiplachetare pentru pacienții cu sindroame coronariene acute

pare a fi slabă în principal din cauza prevalenței scăzute a evenimentelor adverse și a discriminării reduse.15

Alela CYP2C19*17 (c.-806C>T; rs12248560) este o variantă reglatoare, de câștig de funcție, care a fost asociată cu transcripție crescută a CYP2C19 care are ca rezultat un câștig modest de funcție. Alela *17 este comună, cu o frecvență medie a alelelor multietnice de aproximativ 3% până la 21%. Purtarea polimorfismului de creștere a funcției 2C19*17 este asociată cu LPR și un risc mai mare de sângerare. Cele două polimorfisme (*17 și *2) sunt într-un dezechilibru complet de legătură, iar combinația ambelor variante *17 și *2 este rară. Pe baza combinațiilor de alele, pacienții pot fi clasificați în una din cinci categorii de fenotipuri metabolizatoare (Tabelul 20-3).

Gena ABCB1 codifică o glicoproteină numită MDR1 sau P-glicoproteină (P-GP), care este localizată în membrana celulară intestinală care este implicată în efluxul diferitelor medicamente, inclusiv clopidogrel. Polimorfismul obișnuit C3435T are ca rezultat supraexprimarea proteinei ABCB1 și a fost asociat cu o concentrație mai mică de metabolit

activ clopidogrel, o rată mai mare de reactivitate a trombocitelor la clopidogrel și o creștere a evenimentelor cardiovasculare.

Paraoxonaza-1 (PON1) este o esterază hepatică care leagă lipoproteinele de înaltă densitate circulante pentru a preveni modificarea oxidativă a lipoproteinelor de joasă densitate și a fost propusă ca un factor important în transformarea metabolitului intermediar al clopidogrelului. S-a sugerat că polimorfismul genei variantei PON 1Q192 joacă un rol major atât în răspunsul farmacocinetic, cât și în cel farmacodinamic.24 Cu toate acestea, niciunul dintre studiile ulterioare publicate după acesta nu a reușit să reproducă aceste constatări, ceea ce sugerează că PON1 probabil nu a avut un rol major în răspunsul la clopidogrel.25

Strategia de tratament ghidată de genotip

Valoarea prognostică consistentă a transportului CYP2C19*2 la pacienții cu stenturi și avertismentul Food and Drug Administration (FDA) care afirmă că poate exista un efect diminuat al dozelor standard de clopidogrel la metabolizatorii lenți CYP2C1926 au condus la justificarea strategiilor de tratament ghidate de genotip. Testarea genetică la pat a fost folosită pentru a selecta respondenții săraci la clopidogrel și pentru a modifica terapia către inhibitori mai puternici ai P2Y12, dar siguranța și eficacitatea unei astfel de strategii rămân necunoscute.

Reevaluarea terapiei antiplachetare utilizând o strategie individualizată bazată pe evaluarea genetică (RAPID GENE) a fost primul studiu de dovadă a conceptului în care 200 de pacienți cărora li s-a efectuat PCI pentru SCA sau boala coronariană stabilă (SCAD) au fost repartizați aleatoriu la punctul de îngrijire rapidă pentru genotia standard sau CYP199. tratament.27 Purtătorii din brațul de genotipizare au fost tratați cu

10 mg/zi de prasugrel, iar celor care nu sunt purtători din brațul de control li sa administrat 75 mg/zi de clopidogrel. În ziua 7, niciunul dintre cei 23 de purtători din grupul de genotipizare rapidă nu a avut o valoare PRU mai mare de 234, comparativ cu 7 (30%) purtători care au primit tratament standard (P = 0,0092). Au existat diferențe nesemnificative în proporția de pacienți peste această valoare PRU între grupul cu genotip și grupul standard la pacienții care erau homozigoți pentru CYP2C19*1 de tip sălbatic. Cu toate acestea, o strategie de adaptare a terapiei anti-P2Y12 la statutul CYP2C19 a ignorat HPR la ADP la până la o treime dintre metabolizatorii „rapidi” tratați cu clopidogrel19-28, lăsându-i expuși la un risc de trei ori mai mare de tromboză a stentului.29

Genotip și funcția trombocitară ghidată de strategie

Studiul GAMMA (Point of care Genetic Profiling Approach for a fast identification of clopidogrel Metabolizer phenotype to optimiza Maintenance treatment after an Acute Coronary Syndrome; ClinicalTrials.gov Identifier NCT01390974) a testat în continuare ipoteza conform căreia utilizarea secvențială a testului Verigene și a testului rapid CYP pentru profilarea genetică C1 și rapid CYP9 Verigene. Măsurarea funcției trombocitelor la 269 de pacienți cu SCA ar putea îmbunătăți inhibarea P2Y12. Pacienții care metabolizau lenți au fost trecuți la prasugrel, iar cei care metabolizează rapid au fost trecuți la

clopidogrel. Acest studiu a demonstrat că genotipizarea la punctul de îngrijire și testarea funcției trombocitelor au fost complementare în selectarea dozelor de întreținere de prasugrel sau clopidogrel la pacienții cu SCA. În special, prin utilizarea doar a informațiilor genetice, 50% dintre pacienți au rămas în afara ferestrei optime de reactivitate a trombocitelor, demonstrând astfel o relație slabă între genotip și fenotipul funcției trombocitelor. Interesant este că mai mult de o treime dintre pacienții tratați cu clopidogrel cu HPR au avut LPR anterior pe prasugrel.30 Combinația de informații genetice și farmacodinamice a condus la o reducere drastică a nevoii de inhibitori P2Y12 mai puternici (Figura 20-7).

Deși astfel de abordări sunt atractive, niciunul dintre aceste studii nu a fost bazat pe rezultate, iar reactivitatea trombocitelor trebuie considerată un efect surogat. GIGANT (Genotyping Infarct Patients to Adjust and Normalize Thienopyridine

III

Tratament

19 Consimțământul retras

13 Radiat

22 Pierdut pentru urmărire

Foarte lent 1,7%

Lent 20,3%

Normal 47,3%

Mare 30%

22% metabolizator lent sau foarte lent

r~

15% neajustat

V

85% ajustat/optim

Grupa 2 (n = 272 de pacienți)

Obiectivul primar la 1 an

p=0,04

FIGURA 20-8 Studiul GIANT. Inhibarea P2Y12 ghidată de genotip după intervenția coronariană percutanată primară. Purtătorii alelei cu pierdere a funcției CYP2C19*2 care au suferit ajustări ale tratamentului au avut rezultate clinice similare ca purtătorii fără ajustări ale tratamentului. IM, infarct miocardic.

Tratament; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01134380) a fost unul dintre primele studii clinice cu o terapie antiplachetă ghidată de genotip la pacienții cărora li s-a administrat un stent pentru un IM acut. Un total de 1445 de pacienți au fost incluși în acest studiu (Figura 20-8).31 Informațiile genotipului privind polimorfismele CYP2C19 au fost disponibile în decurs de 48 de ore după montarea stentului. A fost recomandată cu tărie o ajustare a medicamentului pentru pacienții care sufereau de pierderea funcției clopidogrelului CYP2C19. Dintre cei 272 de pacienți cu genotipul de pierdere a funcției și ajustarea antiplachetare (prasugrel), riscul compus de 1 an de evenimente ischemice a fost similar în comparație cu pacienții cu genotip normal (n = 1118). Deși rezultatele GIANT sunt interesante, utilizarea genotipării nu a fost randomizată. Rezultatul pacientului în curs de desfășurare după studiul genetic primar PCI (POPULAR) este randomizarea a 2700 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) la o terapie cu genotip ghidat de CYP2C19 sau o terapie convențională pentru a îmbunătăți beneficiul clinic net.32

Testul genotipului și abordarea ghidată clinic

O abordare ghidată clinic care integrează genotipizarea a fost evaluată în studiul ONline ASSIstance for Stent Thrombosis (ONASSIST), în care 123 de pacienți care au supraviețuit unei tromboze precoce de stent au fost comparați pentru vârstă și sex cu 246 de subiecți de control33. PCI într-un cadru acut și doza de încărcare cu clopidogrel) și trei factori genetici (starea metabolică CYP2C19, genotipul ABCB1 3435 TT și polimorfismul ITGB3 PLA2) au fost asociați în mod independent cu tromboza precoce a stentului. Au fost create modele de risc pentru identificarea pacienților cu risc și s-a demonstrat că combinația de caracteristici clinice și genetice a oferit cea mai mare putere de a discrimina cazurile de tromboză a stentului în comparație cu modelul doar clinic (Figurile 20-9 și 20-10). Acum este necesară o evaluare prospectivă suplimentară a unei astfel de abordări.

REZUMAT

Utilizarea informațiilor privind funcția trombocitelor pentru a stratifica riscul și pentru a informa deciziile de tratament ca abordare de rutină rămâne de demonstrat și, prin urmare, nu poate fi recomandată ca abordare de rutină. Cu toate acestea, dovezile sunt suficient de

puternice acum pentru a recomanda genotiparea și fenotiparea la pacienții cu PCI cu risc ridicat și mai ales atunci când

Variabile clinice și genetice: ASC, 0,7812;

95% CI, 0,7294-0,8330; p<0,0001

Variabile clinice: ASC, 0,7284;

95% CI, 0,6729-0,7840; p<0,0001

Variabile genetice: ASC, 0,6816;

95% CI, 0,6238-0,7394; p<0,0001

FIGURA 20-9 Curba caracterului receptor-operator pentru asocierea cu tromboza precoce a stentului în registrul ONASSIST. Modelul clinic se bazează pe factori negenetici (leziune de tip C, utilizarea inhibitorului pompei de protoni, diabet zaharat, disfuncție ventriculară stângă <40%, intervenție coronariană percutanată în situație acută și doza de încărcare a clopidogrel), cu o sensibilitate de 60% și o specificitate de 70%, pentru o probabilitate pozitivă (raport de probabilitate [A.C.], 201% sub curba de 70%. Interval de încredere [IC] 95%, 0,67 până la 0,78; P <.001). Modelul genetic conține status metabolic CYP2C19, un genotip ABCB1 3435 TT și un polimorfism ITGB3 PLA2, cu o sensibilitate de 48% și o specificitate de 78%, pentru o probabilitate de 29,06% pozitivă. CI, 0,62 până la 0,74 P <.001). Modelul combinat conține toți predictorii clinici, angiografici și genetici, cu o sensibilitate de 67% și o specificitate de 79%, pentru un raport de probabilitate pozitiv de 3,4 (ASC, 0,78; 95% CI, 0,73 la 0,83; P <.001). Linia punctată diagonală este curba caracteristică de funcționare a receptorului așteptată pentru un clasificator total aleatoriu.

PCI în setare acută 0 sau 1

LVEF <40% 0 sau 1

Leziune ACC/AHA tip C 0 sau 1

Diabet zaharat 0 sau 1

Clopidogrel LD 0 sau 1 ridicat

Inhibitorul pompei de protoni 0 sau 1

§ Tertilul 1

<j> (de la -3,8520 la -1,4500)

0)

>

w Tertilul 2

® (-1,4500 până la -0,4349)"

2

Tertilul 3

(-0,4349 până la 2,9594)

Starea metabolismului CYP2C19

ABCB1 (purtător TT vs. TC sau CC) ITGB3 PLA2

SAU

1

-□ 1 1,81

I □ 1 7,63

0 la 3

0 la 1

0 la 1

1 10

Raportul de cote

FIGURA 20-10 Sistem de notare ONASSIST. Estimarea riscului de tromboză precoce a stentului conform unui model cuprinzător bazat pe factori clinici (n = 6) și factori genetici. Pacienții din cel mai înalt tertil au un risc de șapte ori mai mare de tromboză a stentului. ACC/AHA, Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association; CI, interval de încredere; LD, doza de încărcare; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; SAU, raportul de cote; PCI, intervenție coronariană percutanată.

un eveniment neașteptat apare după un SCA (Figura 20-11). Dacă pacienții selectați cu risc ridicat, cum ar fi adulții în vârstă care prezintă SCA, ar avea un profil beneficiu-risc mai bun cu o terapie adaptată este următorul pas al investigației clinice. Șocul cardiogen care complică IM acut cu și fără dispozitive de asistență ventriculară stângă este un alt domeniu de investigație potențială. Beneficiul revascularizării este uneori discutabil la pacienții cu insuficiență multiorganică la care utilizarea inhibării intense a trombocitelor poate adăuga risc. În cele din urmă, înlocuirea valvei aortice post-transcateter (TAVR) este o altă situație potențială de interes. Beneficiul terapiei antiplachetare este necunoscut la o populație de adulți în vârstă la care complicațiile hemoragice sunt frecvente și respectarea tratamentului este o problemă îngrijorătoare. Reactivitatea plachetară este o trăsătură complexă care integrează multe efecte ale comorbidităților și se pune întrebarea dacă caracteristicile clinice sunt suficiente pentru a adapta tratamentul. Aceasta devine o problemă și mai relevantă deoarece dezbaterile privind prelungirea duratei terapiei duale antiplachetare după un SCA sunt în desfășurare.

III

Tratament

Sindromul coronarian acut

Pacienți/situații selectate

Testarea funcției trombocitelor

Ajustarea nivelului de inhibiție a P2Y12

Testarea funcției trombocitelor

Testare genetică

Evenimente ischemice neașteptate

Tromboza stent,
evenimente coronariene acute recurente

Risc ridicat de ischemie și sângerare

Pacienți vârstnici, STEMI și
risc crescut de sângerare



Alte condiții rare specifice

Întârzierea acțiunii inhibitorilor P2Y12 (pacienți cu șoc), efectul utilizării morfinei, TaVR

Nu există indicații pentru îngrijirea de rutină

Testare genetică (genotip CYP2C19)

Tromboza de stent

FIGURA 20-11 Prezentare generală a rolului actual pentru evaluarea răspunsului plachetar în îngrijirea clinică. STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare.

Referințe

Windecker S, et al.: Autori/Membrii grupului de lucru. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the ESC/EACTS, dezvoltat cu contribuția specială a EAPCI, Eur Heart J35:2541-2619, 2014.

Bellemain-Appaix A, și colab.: Noii inhibitori P2Y12 versus clopidogrel în intervenția coronariană percutanată: o meta-analiză, J Am Coll Cardiol 56:1542-1551, 2010.

Aradi D, et al.: în numele Grupului de lucru pentru tromboză al Societății Europene de Cardiologie. Document de poziție al experților privind rolul testării funcției trombocitelor la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate, Eur Heart J 35:209-215, 2014.

Aradi D, et al.: Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: colaborative analysis on the role of plachet reactivitat pentru stratificarea riscului după intervenția coronariană percutanată, Eur Heart J 36:1762-1771, 2015.

Stone GW, și colab.: Reactivitatea trombocitelor și rezultatele clinice după implantarea arterei coronare a stenturilor cu eluție de medicamente (ADAPT-DES): un studiu prospectiv de registru multicentric Lancet 382:614-623, 2013.

Kerneis M, și colab.: Comutarea pacienților cu sindrom coronarian acut de la prasugrel la clopidogrel, JACC Cardiovasc Interv 6:158-165, 2013.

Gurbel PA, et al.: TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Funcția trombocitelor în timpul terapiei prelungite cu prasugrel și clopidogrel pentru pacienții cu SCA tratați fără revascularizare: substudiul TRILOGY ACS asupra funcției trombocitelor, JAMA 308:1785-1794, 2012.

Cayla G, et al.: Monitorizarea și sângerarea cu Prasugrel la pacienții din lumea reală, Am J Cardiol 111:38-44, 2013.

Price MJ, et al.: pentru investigatorii GRAVITAS. Clopidogrel în doză standard și în doză mare, bazat pe testarea funcției trombocitelor după intervenția coronariană percutanată: studiul randomizat GRAVITAS, JAMA 305:1097-1105, 2011.

Price MJ și colab.: Reactivitatea trombocitelor și rezultatele cardiovasculare după intervenția coronariană percutanată: o analiză dependentă de timp a răspunsului de măsurare cu un test VerifyNow P2Y12: impactul asupra trombozei și siguranței (GRAVITAS), Circulation 124:1132-1137, 2011.

Trenk D și colab.: Un studiu randomizat de prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu reactivitate trombocitar ridicată la clopidogrel după intervenție coronariană percutanată electivă cu implantare de stenturi cu eluție medicamentoasă: Rezultatele TRIGGER-PCI (Testarea reactivității trombocitelor la pacienții supuși plasării elective de stent cu clopidogrel alternativ) Am Coll Cardiol 59:2159-2164, 2012.

Collet JP, și colab.: Monitorizarea la pat pentru ajustarea terapiei antiplachetare pentru stentarea coronariană, NEngl J Med 367:2100-2109, 2012.

Montalescot G, et al.: ARCTIC Investigators. Reactivitate trombocitară ridicată la tratament ca factor de risc pentru prevenția secundară după revascularizarea stentului coronarian: o analiză de reper a studiului ARCTIC, Circulation 129:2136-2143, 2014.

Collet J, et al.: Reactivitate trombocitară ridicată în timpul tratamentului, un marker al riscului de sângerare? O analiză a ARCTICului. Prezentat la ESC: Societatea Europeană de Cardiologie, 31 august-4 septembrie 2013. Rezumat 86472. Amsterdam.

Krishna V, Diamond GA, Kaul S: Rolul reactivității trombocitelor și al testării genotipului în prevenirea evenimentelor cardiovasculare aterotrombotice rămâne nedovedit, Circulation 125:1288-1303, 2012.

Aradi D, et al.: în numele Grupului de lucru pentru tromboză al Societății Europene de Cardiologie. Document de poziție al experților privind rolul testării funcției trombocitelor la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate, Eur Heart J 62:2261-2273, 2013.

Cayla G, et al.: ANTARCTIC Investigators. Monitorizarea funcției trombocitelor la pacienții vârstnici tratați cu prasugrel după stentarea pentru un sindrom coronarian acut: proiectarea studiului randomizat ANTARCTIC, Am Heart J 168:674-681, 2014.

ColletJ-P și colab.: Polimorfismul citocromului P450 2C19 la pacienții tineri tratați cu clopidogrel după infarct miocardic: un studiu de cohortă, Lancet 373:309-317, 2009.

Hulot JS și colab.: Riscul cardiovascular la pacienții tratați cu clopidogrel conform alelei cu pierdere a funcției citocromului P450 2C19*2 sau coadministrarea inhibitorului pompei de protoni: o metaanaliza sistematică, J Am Coll Cardiol 56:134-143, 2010.

Mega JL și colab.: Genotipul CYP2C19 cu funcție redusă și riscul de rezultate clinice adverse în rândul pacienților tratați cu clopidogrel predominant pentru PCI: o meta-analiză, JAMA 304: 1821-1830, 2010.

Collet JP, et al.: Doze mari de clopidogrel pentru a depăși rezistența genetică (Studiul CLOVIS-2), J Am Coll Cardiol Intv 4:392-402, 2011.

Mega JL, et al.: Dozarea clopidogrelului pe baza genotipului CYP2C19 și efectul asupra reactivității plachetare la pacienții cu boală cardiovasculară stabilă, JAMA 306:2221-2228, 2011.

Pena A, et al.: Putem depăși rezistența la clopidogrel? Circulație 119:2854-2858, 2009.

Bouman HJ și colab.: Paraoxonaza-1 este un determinant major al eficacității clopidogrelului, Nat Med 17: 110-116, 2010.

HulotJ-S, și colab.: CYP2C19, dar nu și PON1, variantele genetice influențează farmacocinetica clopidogrelului, farmacodinamia și eficacitatea clinică la pacienții post-infarct miocardic, Circ Cardiovasc Interv 4:422-428, 2011.

Comunicarea FDA privind siguranța medicamentelor: Eficacitatea redusă a Plavix (clopidogrel) la pacienții care sunt metabolizatori slabi ai medicamentului. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket rs/ucm203888. htm. Accesat 28 aprilie 2010.

Roberts JD și colab.: Testare genetică la punctul de îngrijire pentru personalizarea tratamentului antiplachetar (GENA RAPIDĂ): un studiu prospectiv, randomizat, cu dovadă a conceptului, Lancet 379:1705-1711, 2012.

Mega JL și colab.: Variante genetice în ABCB1 și CYP2C19 și rezultate cardiovasculare după tratamentul cu clopidogrel și prasugrel în studiul TRITON-TIMI 38: o analiză farmacogenică, Lancet 376:1312-1319, 2010.

Parodi G, și colab.: Reactivitate trombocitară reziduală ridicată după încărcarea cu clopidogrel și evenimente cardiovasculare pe termen lung în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute supuși PCI, JAMA 306:1215-1223, 2011.

Collet J, și colab.: Profilul genetic la punctul de îngrijire și/sau testarea funcției trombocitelor în sindromul coronarian acut, Thromb Haemost 115:382-391, 2016.

Chevalier B: Genotyping infarct patients to adjust and normalize thienopyridine treatment, Prezentat la TCT, 27 octombrie-1 noiembrie 2013. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 25th Annual Scientific Symposium.

Bergmeijer TO, și colab.: Terapia antiplachetă ghidată de genotip CYP2C19 la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST - rațiunea și designul rezultatului pacientului după studiul de genetică PCI primar (POPular), Am Heart J 168:16-22.e1, 2014.

Cayla G și colab.: Factori clinici, angiografici și genetici asociați cu tromboza precoce a stentului coronarian, JAMA 306:1765-1774, 2011.

Terapie anticoagulantă orală veche și nouă după infarctul miocardic

Jessica L. Mega și Edward T. Carreras

INTRODUCERE

În ciuda îmbunătățirilor în îngrijirea preventivă secundară și modificarea factorilor de risc, există un risc crescut persistent de evenimente cardiovasculare (CV) recurente după experimentarea unui infarct miocardic (IM), cu mai mult de 10% dintre pacienți care dezvoltă infarct miocardic recurent, angină refractară, spitalizare sau deces în următoarele 6 luni. Standardul actual de îngrijire pentru terapia antitrombotică în timpul prezentării inițiale a sindromului coronarian acut (SCA) se concentrează pe terapia duală antiplachetă (DAPT) în plus față de anticoagularea parenterală (vezi capitolul 18 și capitolul 19).2'3 Cu toate acestea, odată ce SCA este stabilizat, prevenirea secundară pe termen lung a recurentei tromboembolice se concentrează numai pe evenimentele antiplachetare. În ciuda dezvoltării unor medicamente antiplachetare mai puternice și mai eficiente, pacienții cu SCA stabilizat continuă să experimenteze evenimente adverse CV recurente după evenimentul lor indice.4'5

În timpul managementului acut al SCA, anticoagulantele parenterale sunt administrate pentru a inhiba generarea trombinei, ale cărei niveluri rămân crescute mult timp după SCA.6 Datorită riscului persistent crescut de evenimente adverse recidivante după SCA, anticoagulantele orale au fost studiate pentru îngrijirea pe termen lung a pacienților care urmează SCA. Studiile inițiale care au investigat warfarina în acest context au arătat rezultate promițătoare în ceea ce privește reducerea evenimentelor ischemice; cu toate acestea, din cauza unui risc crescut de sângerare asociat, pe lângă dificultățile inerente cu prescrierea și administrarea warfarinei, nu a avut loc adoptarea de rutină a antagoniștilor vitaminei K (AVK) pentru prevenirea secundară în practica clinică standard.1

Odată cu apariția anticoagulantelor orale non-vitamina K (NOAC), în plus față de dovezile patobiologice emergente care subliniază rolul trombinei în formarea trombilor și a evenimentelor tromboembolice după SCA, a existat un interes reînnoit pentru utilizarea anticoagulării pe termen lung la pacienții care sunt stabili după SCA. Rezultatele au fost mixte, cele mai promițătoare date provenind din adăugarea de inhibitori orali ai factorului Xa direct cu doze mici la terapia standard pentru SCA stabilizat.7 Este important, utilizarea strategiilor de dozare optimă și aplicarea terapiilor la populațiile adecvate oferă capacitatea de a maximiza beneficiul și de a minimiza riscul.

ROLUL TROMBINEI ÎN SINDROMUL CORONAR ACUT

În SCA, ruperea unei plăci de ateroscleroză expune conținutul trombogen de bază la sângele circulant (vezi capitolul 3).8 Trombocitele aderă la colagenul expus și la factorul von Willebrand, ducând la activarea trombocitelor și eliberarea de tromboxan A2 și adenozin difosfat, care declanșează activarea trombocitară în continuare. Ruptura plăcii determină, de asemenea, eliberarea subendotelială a factorului tisular, care activează factorii de coagulare. Factorii de coagulare se adună pe trombocitele activate, ceea ce are ca rezultat formarea factorului Xa și duce la conversia protrominei în trombină (factorul IIa). Trombina declanșează în continuare coagularea și activarea trombocitelor și previne degradarea fibrinei (vezi capitolul 18).

Trombina induce activarea suplimentară a trombocitelor prin legarea la proteinele transmembranare cu situsuri extracelulare de legare a trombinei cunoscute sub numele de receptori activați de protează (PAR).1 Există două PAR umane: PAR-1, care este cea mai importantă sursă de activare a trombocitelor, și PAR-4. Trombina se leagă de domeniul PAR extracelular, scindează receptorul și declanșează un proces celular care induce în cele din urmă activarea trombocitelor. Trombina este, de asemenea, responsabilă pentru declanșarea propriei sale generații și expansiune, aproximativ 95% din generarea trombinei având loc după formarea inițială a trombului.

Formarea unui tromb după SCA are loc prin două căi: una condusă de trombocite și una condusă de trombină (Figura 21-1). Condițiile cu forfecare ridicată, cum ar fi cele din arterele coronare, tind să formeze trombi bogați în trombocite. Cu toate acestea, deoarece generarea de trombine duce la o producție suplimentară de trombine și la agregarea trombocitelor, o reducere a fluxului sanguin creează un cadru pentru un tromb mai bogat în trombină și fibrină.

Important, deși generarea de trombine este îmbunătățită imediat după debutul SCA, ea nu revine la

normal după stabilizarea clinică.6 Biomarkerii generării trombinei, cum ar fi D-dimerul, fragmentele de protrombină și complexele trombină-antitrombină, rămân crescute timp de cel puțin 6 luni până la 1 an după SCA.1-6 Cu toate acestea, contribuția trombinei la formarea trombului nu este vizată în mod obișnuit de terapia medicală odată ce SCA este stabilizată. În această perioadă, pacienții continuă să experimenteze un risc apreciabil de

evenimente adverse CV, care pot fi parțial cauzate de nivelurile crescute de trombine care continuă să sporească formarea trombilor.

TERAPIA ACTUALĂ ȘI REZULTATELE UCURĂ SINDROMUL CORONAR ACUT

Standardul actual de îngrijire pentru terapia antitrombotică în timpul managementului acut al IM include DAPT, care constă în aspirina în plus față de un inhibitor P2Y12 și anticoagulare parenterală, de obicei fie cu heparină nefracționată intravenoasă, fie cu heparină cu greutate moleculară mică (vezi capitolul 13). complicaţii aterotrombotice (Figura 21-2).

După perioada acută, terapia pentru SCA stabilizat se îndepărtează de accentul inițial pe reducerea nivelurilor crescute de trombină pentru a se concentra exclusiv pe vizarea contribuției trombocitelor la formarea trombilor.

În ciuda terapiei medicale pentru SCA stabilizat cu DAPT, riscul de mortalitate persistă cel puțin 6 luni după internare pentru IM (Figura 21-3).9 În plus, riscurile de reinternere în spital, evenimente adverse recurente CV și mortalitate persistă până la 5 ani după IM, cu morbiditate și mortalitate mai mare la pacienții cu risc crescut. strategii antitrombotice. O abordare a fost investigarea administrării prelungite a terapiilor antiplachetare mai puternice (vezi capitolul 35). Clopidogrel, prasugrel și ticagrelor sunt fiecare inhibitori plachetari ai P2Y12; ultimele două realizează grade mai mari de inhibare a trombocitelor decât clopidogrelul și au asociată o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore recurente. Mai mult, s-a demonstrat că adăugarea antagonistului PAR-1 vorapaxar îmbunătățește eficacitatea pentru prevenirea secundară.10 Fiecare dintre aceste alternative pentru terapia antiplachetă îmbunătățită vine cu un cost al unei rate crescute de sângerare moderată sau severă.

Toate aceste studii susțin conceptul că trombocitele contribuie la patogenia evenimentelor tromboembolice la pacienții stabilizați după un IM și că o inhibare mai puternică a trombocitelor reduce recurența evenimentelor adverse CV. Cu toate acestea, rezultatele lor arată, de asemenea, un risc apreciabil persistent de evenimente CV majore chiar și la pacienții tratați cu strategii antiplachetare puternice. Din aceste motive, anchetatorii au studiat utilizarea anticoagulării pe termen lung pentru prevenirea secundară a evenimentelor adverse CV la pacienții stabilizați după un IM.

TERAPIA ANTAGONISTĂ A VITAMINEI K DUPĂ INFARCTUL MIOCARDICII

Utilizarea anticoagulantelor orale pentru tratarea IM datează din anii 1940, când s-a descoperit că AVK orale reduc mortalitatea în acest cadru.1 Ulterior, numeroase studii din anii 1990 și începutul anilor 2000 au investigat utilitatea warfarinei după IM. În studiul WARIS II, pacienții cu infarct miocardic recent au fost randomizați fie la aspirina 160 mg, la warfarină cu un raport internațional normalizat (INR) țintă de 2,8 până la 4,2 sau la aspirină 75 mg la

0 10 2030405060 70 8090 100 110 120 130 140 150 160 170 180

Zile după admitere

FIGURA 21-3 Mortalitatea cumulativă după sindromul coronarian acut. Pacienții cu sindrom coronarian acut prezintă o creștere a ratei mortalității timp de cel puțin 6 luni de la internare. (De la Fox KA, Anderson FA, Jr., Goodman SG, et al: Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 5:580-589, 2008; Fig. 1B.)

combinație cu warfarină cu o țintă INR de 2,0 până la 2,5,11 Warfarină (risc relativ [RR], 0,81; interval de încredere [IC] 95%, 0,69 până la 0,95; P = 0,03) și warfarină plus aspirină (RR, 0,71; 95% CI, 0,0860%, = 0,0860; a redus semnificativ decesul, infarct miocardic nefatal sau accidentul vascular cerebral tromboembolic comparativ cu aspirina 160 mg, cu prețul creșterilor semnificative ale sângerării majore nonfatale (P <.001). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea între cele două brațe de anticoagulare. În studiul ASPECT-2, pacienții au fost randomizați în trei brațe similare și au avut rezultate similare cu cele din studiul WARIS II.11 Anticoagulare de intensitate mare (raport de risc [HR], 0,55; IC 95%, 0,30 până la 1,00; P = 0,0479) și anticoagulare de intensitate moderată (IC0, 95%, în plus față de o anticoagulare cu intensitate moderată, 50%; 0,27 până la 0,92; P = 0,03), a redus semnificativ decesul, infarct miocardic sau accidentul vascular cerebral în comparație cu aspirina în monoterapie. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea între cele două brațe de anticoagulare.

A fost efectuată o meta-analiză a 10 studii de warfarină după SCA, inclusiv studiile WARIS II și ASPECT-2 (Figura 21-4).11 Rezultatele, care au fost determinate puternic de rezultatele studiilor WARIS II și ASPECT-2, au demonstrat că warfarina plus aspirină au redus rata anuală a IM vs. 2,4,2%; 95% CI, 0,46 până la 0,69), accident vascular cerebral ischemic (0,4% vs. 0,8%; RR, 0,46; 95% CI, 0,27 până la 0,77) și revascularizare (11,5% vs. 13,5%; RR, 0,80; 95% IC, 0,95%, comparativ cu aspirina 0,95%) singur, cu prețul unei creșteri a sângerărilor majore (1,5% vs. 0,6%; RR, 2,5; 95% CI, 1,7 până la 3,7). Nu s-au observat diferențe de mortalitate între aspirina plus warfarină față de aspirina în monoterapie.

În ciuda capacității promițătoare a warfarinei de a reduce evenimentele adverse recurente CV la pacienții cu SCA stabilizat, utilizarea sa în acest cadru nu a fost în cele din urmă favorizată. Motivele care stau la baza absenței adoptării warfarinei pentru prevenirea secundară de rutină după IM sunt multifactoriale; acestea sunt determinate în principal de preocupările cu privire la sângerare, provocările practice ale administrării warfarinei și apariția unor strategii antiplachetare mai puternice.

NOUĂ TERAPIE ANTICOAGULANTĂ ORALĂ ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT STABILIZAT

Warfarina are multiple limitări, inclusiv interacțiunile medicamentoase și alimentare, variabilitatea dozelor bazată pe genetică, debutul și compensarea întârziate și nevoia de monitorizare frecventă și ajustări ale dozei. NOAC care evită multe dintre aceste probleme au fost studiate în mai multe stări de boală, cum ar fi fibrilația atrială (FA) și tromboembolismul venos (TEV). Datorită rezultatelor anterior promițătoare ale warfarinei în MI, au fost efectuate mai multe studii pentru a determina dacă NOAC-urile ar putea avea un rol după SCA (Tabelul 21-1).

Studii inițiale de fază II

Inhibitorul direct al trombinei, ximelagatran, a fost primul NOAC care a fost studiat la pacienții cu SCA stabilizat. În studiul ESTEEM, 1883 de pacienți cu un IM recent au fost randomizați să primească ximelagatran, la una dintre cele patru doze sau placebo. Terapia medicală standard la acești pacienți a constat, de altfel, un singur tratament antiplachetar cu aspirină 160 mg/zi, iar puțini pacienți au fost supuși ICP.1 Ximelagatran a redus riscul de deces, infarct miocardic nefatal sau ischemie recurentă severă (HR, 0,76; 95% CI, 0,59 până la 0,98; P = 0,00, grupul gatran xime) comparativ cu grupul placebo, combinat 36 dar a avut o creștere dependentă de doză a sângerării. În cele din urmă, ximelagatranul a fost considerat nesigur din cauza riscului asociat de hepatotoxicitate.

III

Tratament

Evenimente/ani-pacient

0,5 1,0 5,0

Favorizează warfarina Rate Favorizează ASA

raport

FIGURA 21-4 Ratele infarctului miocardic recurent (IM) pentru warfarină plus aspirină (ASA) în comparație cu ASA în monoterapie. Rezultatele unei meta-analize a studiilor care au evaluat pacienții cu IM tratați cu warfarină plus ASA versus ASA singur, care au arătat o tendință spre o reducere a ratei de IM recurent la pacienții tratați cu warfarină plus AAS. CI, Interval de încredere. (Adaptat de la Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al: Warfarin plus aspirină după infarctul miocardic sau sindromul coronarian acut: meta-analiză cu estimări ale riscului și beneficiului. Ann Intern Med 143:241-250, 2005; Fig 1.)

Dabigatran, un alt inhibitor direct al trombinei, a fost studiat în SCA stabilizat în studiul de fază 2 RE-DEEM. Pacienții cu SCA recent au fost randomizați să primească dabigatran, la una dintre cele trei doze (50, 100 sau 150 mg de două ori pe zi), sau placebo, în plus față de terapia medicală standard, inclusiv DAPT. până la 4,50; doză de 150 mg: HR, 4,27 IC 95%, 1,86 până la 9,81). Deși acest studiu de fază II nu a fost alimentat pentru eficacitate, nu au existat diferențe observate în ceea ce privește decesul, IM sau accidentul vascular cerebral între dabigatran sau placebo. Cu toate acestea, toate dozele de dabigatran au fost asociate cu o reducere de 45% a concentrațiilor de D-dimer la 4 săptămâni, comparativ cu placebo (P <.001). Investigarea ulterioară a dabigatranului în SCA stabilizat nu a fost continuată.

Darexaban a testat inhibitorul oral direct al factorului Xa în SCA stabilizat. În studiul de fază II RUBY-1, pacienții cu SCA recent au fost randomizați pentru a primi darexaban, în doze cuprinse între 10 și 60 mg/zi, sau placebo, în plus față de terapia medicală standard cu DAPT13. .022), fără niciun beneficiu de eficacitate observat corespunzător. Nu au existat studii suplimentare cu darexaban în SCA stabilizat. Un alt inhibitor oral direct al factorului Xa, TAK-442, a fost studiat la pacienții cu SCA recent.14 A fost testată o gamă largă de doze, iar investigatorii au observat o creștere semnificativă dependentă de doză a sângerării, fără niciun beneficiu clar al eficacității. Ca și în cazul dabigatranului și darexabanului, investigațiile suplimentare ale TAK-442 au fost oprite pe baza rezultatelor studiului de fază II.

Studii cu rezultate mari

Apixaban și rivaroxaban, care sunt inhibitori orali direcți ai factorului Xa, sunt cele două NOAC-uri cel mai amplu studiate la pacienții care urmează un SCA (vezi Tabelul 21-1).

Apixaban

În studiul de fază II APPRAISE-1, apixaban a fost testat față de placebo, în plus față de terapia standard, la 1751 de pacienți cu SCA recent.15 Apixaban a arătat o reducere dependentă de doză a evenimentelor ischemice cu prețul sângerării crescute. În studiul de fază III APPRAISE-2, 7392 de pacienți cu SCA recent, care au primit terapie medicală standard, inclusiv DAPT cu aspirină și clopidogrel pentru majoritatea pacienților, au fost randomizați pentru a primi placebo sau apixaban 5 mg de două ori pe zi (care este echivalent cu doza completă de anticoagulant testată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA, populația inclusă și pacienții cu risc crescut de FA, studiul a fost inclus în anterioare17 și a fost inclusă în IA). atacuri ischemice tranzitorii (AIT). Apixaban a crescut hemoragia majoră TIMI comparativ cu placebo (1,3% vs. 0,5%; HR, 2,59; 95% CI, 1,50 până la 4,46; P = 0,001) fără o reducere semnificativă a evenimentelor ischemice (7,5% vs. 7,9%; HR, 0,92% P, 0,91, 0,91; = .51).

Din cauza creșterii sângerărilor majore fără o reducere corespunzătoare a evenimentelor ischemice, studiul APPRAISE-2 a fost încheiat devreme. În special, dacă pacienții cu accidente vasculare cerebrale sau AIT anterioare au fost excluși, apixaban a fost asociat cu reduceri nesemnificative ale decesului CV, IM sau accidentului vascular cerebral ischemic (HR, 0,89; 95% CI, 0,74 până la 1,06). În plus, a existat o tendință spre o reducere a trombozei stent (HR 0,73; 95% CI, 0,47 până la 1,12; P = 0,15) în comparație cu placebo, în ciuda încheierii premature a studiului.

Rivaroxaban

În ceea ce privește rivaroxaban, studiul de fază II ATLAS ACS-TIMI 46 a studiat rivaroxaban versus placebo la 3491 de pacienți cu SCA recent, dintre care majoritatea luau și aspirină și clopidogrel18. zilnic. Rivaroxaban a dus la o creștere dependentă de doză

TABELUL 21-1 Anticoagulante orale fără vitamina K la pacienții care urmează sindrom coronarian acut

SCA, Sindrom coronarian acut; licitare, de două ori pe zi; CABG, grefa de bypass coronarian; CI, interval de încredere; CV, cardiovasculare; HR, hazard ratio; IM, infarct miocardic; od, o dată pe zi; qd, în fiecare zi; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic.

De la Weitz JI: Perspective asupra rolului trombinei în patogeneza ischemiei recurente după sindromul coronarian acut. Thromb Haemost 112:924-931, 2014; p. 928, Tabelul 2.

în sângerări semnificative clinic (Figura 21-5). În plus, rivaroxaban a redus decesul CV, IM sau accidentul vascular cerebral (3,9% față de 5,5%; HR, 0,69; 95% CI, 0,50 până la 0,96; P = 0,027), cu cele mai mici HR din punct de vedere numeric observate cu cele mai mici doze de două ori pe zi.

Pe baza rezultatelor de fază II, în studiul de fază III ATLAS ACS 2-TIMI 51, dozele de rivaroxaban 2,5 și 5 mg de două ori pe zi (care reprezintă doar un sfert și, respectiv, jumătate din dozele zilnice totale testate pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA) au fost comparate cu placebo. Studiul a inclus 15.526 de pacienți cu SCA recent pe fondul terapiei standard post-SCA care a inclus DAPT cu aspirină și clopidogrel la majoritatea pacienților. Pacienții au fost urmăriți pentru o medie de 13

luni și până la 31 de luni. Rivaroxaban a redus obiectivul principal de deces CV, IM sau accident vascular cerebral (8,9% vs. 10,7%; HR, 0,84; 95% CI, 0,74 până la 0,96; P = 0,008). A existat o creștere generală a sângerării majore TIMI (2,1% vs. 0,6%; HR, 3,96; 95% CI, 2,46 până la 6,38; P < 0,001). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă între rivaroxaban și placebo în ceea ce privește sângerarea letală (0,3% vs. 0,2%; HR 1,19; 95% CI, 0,54 până la 2,59; P = 0,66).

În ceea ce privește dozele individuale, atât dozele de 2,5 cât și 5 mg de două ori pe zi au redus obiectivul principal de deces CV, IM sau accident vascular cerebral, precum și obiectivul secundar al trombozei stent comparativ cu placebo. În plus, doza de 2,5 mg de două ori pe zi a redus semnificativ mortalitatea CV (2,7% față de 4,1%; HR 0,66; 95% CI, 0,51 până la 0,86; P = 0,002) și

mortalitate de toate cauzele (2,9% vs. 4,5%; HR 0,68; 95% CI, 0,53 până la 0,87; P = 0,002) comparativ cu placebo (Figura 21-6). Doza de 5 mg de două ori pe zi nu a demonstrat diferențe în ceea ce privește CV-ul sau mortalitatea de orice cauză în comparație cu placebo. Într-o comparație directă a dozelor de 2,5 și 5 mg de două ori pe zi, doza de 2,5 mg a demonstrat semnificativ mai puțină sângerare TIMI care a necesitat asistență medicală (12,9% vs. 16,2%; P < 0,001) și mai puține sângerări fatale (0,1% vs. 0,4%; P = .2021) (figura totală). rezultatele demonstrează că doza de 2,5 mg de două ori pe zi oferă echilibrul mai favorabil între eficacitate și siguranță. Pe baza acestor rezultate, Agenția Europeană a Medicamentelor a aprobat rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu SCA recent cu markeri cardiaci crescuti.

Tarife KM (n/N)

15,3% (90/603)

12,7% (44/353)

10,9% (110/1046)

6,1% (18/307)

3,3% (37/1153)

necroză. Rivaroxaban nu a fost aprobat în Statele Unite pentru prevenirea secundară după SCA.

Populații specifice de pacienți

În ceea ce privește anumite populații, printre pacienții din studiul ATLAS ACS 2-TIMI 51 care s-au prezentat cu un infarct miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI), a existat o reducere relativă de 19% a decesului CV, IM sau accident vascular cerebral, cu rivaroxaban comparativ cu placebo (HR, 0,81; 95% CI, = 0,95% la pacienți, 0,917 la P = 0,917 la pacienți). studiul ATlAs-aCs 2-TIMI 51 care a suferit PCI, rivaroxaban a condus la o reducere

semnificativă a trombozei stent (HR 0,65; P = .017).22 O analiză suplimentară a caracterizat efectele specifice ale rivaroxbanului asupra mărimii și tipului de IM. Acesta a determinat că la pacienții cu SCA, majoritatea evenimentelor de IM au fost de natură spontană, iar rivaroxaban a redus semnificativ aceste evenimente cu 20%. În special, rivaroxaban, comparativ cu placebo, a redus IM cu eliberare extinsă de biomarkeri și evenimente STEMI.23

Sinteză prin studii clinice divergente

În general, studiile care au examinat adăugarea de anticoagulante orale la terapiile antiplachetare post-ACS sugerează că există un risc crescut de sângerare dependent de doză. Acest concept este susținut de toate studiile disponibile. În ceea ce privește eficacitatea, în studiile de fază II, reducerile evenimentelor ischemice au fost direcțional consistente în studiile APPRAISE 1 și ATLAS ACS-TIMI 46, dar aceste reduceri nu au fost observate în celelalte studii. În special, studiile de fază II cu dabigatran, darexaban și TAK-442 au fost concepute și dezvoltate pentru a evalua siguranța, astfel încât lipsa beneficiului observat în ceea ce privește eficacitatea a fost probabil rezultatul unor studii mici și slabe. În ceea ce privește studiile mari de fază III și eficacitatea, constatările din studiile ATLAS ACS 2-TIMI 51 și APPRAISE-2 au fost divergente, iar cele două probleme principale care probabil au explicat rezultatele au fost dozarea și populația de pacienți.

Se pare că există o doză de agent antitrombotic la care raportul risc/beneficiu global este optimizat și reducerea mortalității CV și de orice cauză este maximizată. Această observație a fost evidentă cu mai multe medicamente din această clasă de medicamente, inclusiv warfarina, heparina și aspirina. În APPRAISE-2, apixaban a fost testat la doza completă de anticoagulant utilizată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA, ceea ce a dus la o creștere inacceptabilă a sângerării atunci când a fost stratificat deasupra terapiei antiagregante plachetare. respectiv, din doza de 20 mg/zi testată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA19 Doza de 2,5 mg de două ori pe zi este, de asemenea, doar jumătate din doza de 10 mg/zi testată pentru prevenirea TEV după protecția electivă de șold și genunchi. În plus, cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi de rivaroxaban, a existat o reducere generală a mortalității CV și a tuturor cauzelor.

Pe lângă dozarea precisă, selecția pacientului este extrem de importantă atunci când se utilizează anticoagularea după SCA. Studiile APPRAISE-2 și ATLAS ACS 2-TIMI 51 au arătat că diferite populații și stări de boală răspund diferit la terapia anticoagulantă pentru SCA stabilizat. Mai exact, pacienții cu accident vascular cerebral anterior sau AIT nu par să beneficieze de adăugarea de anticoagulare la dApT după SCA; aceasta este o constatare care a fost observată și în cazul terapiilor antiplachetare stratificate.25 La excluderea acestor subiecți din studiul APPRAISE-2, a existat o tendință către o reducere a decesului CV, IM sau accident vascular cerebral, deși concluziile ulterioare sunt limitate deoarece studiul a fost încheiat devreme. Alte populații de pacienți, cum ar fi acei indivizi care s-au prezentat cu STEMI sau cei cu biomarkeri cardiaci mari, par să experimenteze beneficii deosebite. Investigațiile viitoare vor identifica, sperăm, alte populații și stări de boală care sunt mai

mult sau mai puţin susceptibile de a beneficia de terapia anticoagulantă pe termen lung după IM stabilizat.

ROLUL ACTUAL PENTRU ANTICOAGULAREA ORALE PENTRU PREVENȚIE SECUNDARĂ DUPĂ INFARCTUL MIOCARDICII

După prezentarea inițială a IM, trebuie inițiat tratamentul cu aspirină și un antagonist al receptorului P2Y12, conform recomandărilor actuale (vezi capitolul 19). La mulți pacienți la care se dorește o inhibare mai puternică a trombocitelor, prasugrel sau ticagrelor sunt alegeri rezonabile pentru antagonismul receptorului P2Y12. La acești pacienți, DAPT cu ticagrelor sau prasugrel în plus față de aspirină odată ce SCA este stabilizat este frecvent continuat și nu există un rol actual pentru adăugarea anticoagulării orale pentru a îmbunătăți prevenția secundară. În unele țări din afara Statelor Unite, la pacienții tratați cu aspirină și clopidogrel la care se dorește o strategie antitrombotică mai puternică, adăugarea de rivaroxaban în doză mică este o opțiune pentru a reduce și mai mult riscul de evenimente adverse CV. Înțelegerea ulterioară a patobiologiei SCA, combinată cu investigațiile clinice în curs, va identifica, sperăm, caracteristicile unice ale populațiilor de pacienți și ale stărilor de boală care maximizează beneficiile fie ale terapiei antiplachetare, fie ale terapiei anticoagulante în SCA stabilizat.

Pacienți cu o altă indicație pentru terapia anticoagulantă orală

Pacienții discutați până acum au fost tratați cu anticoagulare în scopul prevenției secundare după IM. Pacienții cu IM stabilizat care au o indicație independentă preexistentă sau recent dezvoltată pentru anticoagularea orală pe termen lung, cum ar fi FA sau TEV, reprezintă un grup separat și deosebit de dificil de tratat. De exemplu, tratamentul antitrombotic optim pentru un pacient cu FA care

suferă de SCA și care suferă de PCI depinde de o serie de factori, inclusiv riscul aterotrombotic și de sângerare. Deși există dovezi care sugerează că pacienții cu SCA pot beneficia de adăugarea de anticoagulare în doză mică la DAPT, nu este clar care este strategia antitrombotică optimă pentru pacienții care necesită anticoagulare cu doză completă.

Terapie triplă antitrombotică orală

Acești pacienți sunt adesea tratați cu DAPT în plus față de anticoagularea orală cu doză completă, care este cunoscută și sub denumirea de terapie antitrombotică orală triplă (TOAT). Cu toate acestea, studiile au sugerat că echilibrul dintre eficacitate și siguranță cu TOAT este înclinat spre un exces de sângerare. Datele observaționale inițiale au constatat că TOAT este asociat cu un risc de aproximativ trei ori mai mare de sângerare majoră în comparație cu DAPT în monoterapie.26 Un studiu mare recent din registrul Danemarcei a constatat că TOAT versus AVK plus terapia antiplachetă unică a fost asociat cu o sângerare semnificativ mai mare la 90 de zile (HR, 1,47; 95% CI, 1,08, 1,08, 1,08; 95% CI, 0,95 la 1,95), cu rezultate de eficacitate similare statistic (HR, 1,15; 95% CI, 0,95 la 1,40).27

Studiul WOEST a fost un studiu deschis care a randomizat 573 de pacienți care au suferit PCI și care aveau o indicație preexistentă pentru anticoagulare orală pentru a primi fie terapie dublă (warfarină și clopidogrel 75 mg) fie TOAT (warfarină, clopidogrel 75 mg și aspirină 80 mg). La 1 an, pacienții care au primit terapie dublă în comparație cu TOAT au prezentat o incidență cumulativă semnificativ mai scăzută a tuturor sângerărilor TIMI (44,9% față de 19,5%; HR, 0,36; 95% CI, 0,26 până la 0,50; P <.001), care a fost determinată în principal de diferențe minore și diferențe minime în TIMI intracrale. sângerare. Nu au existat modificări ale obiectivului primar când s-a controlat vârsta, sexul, indicația pentru anticoagulare orală (OAC), tipul de stent sau prezentarea ACS. Interesant, terapia dublă a dus, de asemenea, la o rată semnificativ mai mică de deces, IM, accident vascular cerebral, embolism sistemic, revascularizare a vasului țintă sau tromboză stent în comparație cu terapia dublă (17,7% vs. 11,3%; HR, 0,60; 95% CI, 0,38 până la 0,94; P =); aceasta a fost determinată în principal de o reducere a mortalității de toate cauzele la 1 an (6,4% față de 2,6%; HR, 0,39; 95% CI, 0,16 până la 0,93; P = 0,027).

În studiul WOEST, grupul cu dublă terapie nu a primit aspirină mai degrabă decât clopidogrel din cauza preocupărilor că tromboza stentului ar putea fi crescută în mod inacceptabil fără clopidogrel. În studiul de registru din Danemarca, deși VKA plus terapia antiplachetă unică a fost asociată cu o scădere globală a sângerării în comparație cu TOAT, subgrupul de pacienți care au primit clopidogrel ca agent antiplachetar unic a prezentat o incidență a sângerării similară cu cea observată cu terapia triplă. În plus, rezultatele de siguranță din studiul WOEST au fost determinate în mare măsură de reducerile sângerărilor minore și minime TIMI, fără diferențe semnificative în sângerările majore sau fatale. În plus, niciunul dintre studiile disponibile nu a inclus pacienți tratați fie cu prasgrel, fie cu ticagrelor. Ca atare, deși anticoagularea orală plus terapia antiplachetă unică poate fi strategia preferată la pacienții care altfel ar fi tratați cu TOAT, agentul antiplachetar optim este neclar și investigații suplimentare sunt în desfășurare. Mai mult, este important să interpretăm cu prudență datele disponibile. Studiul WOEST a fost relativ mic și conceput pentru a evalua siguranța. Deși obiectivul secundar compus al eficacității deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolie sistemică, revascularizare a vasului țintă sau tromboză stent a îndeplinit semnificația statistică, confirmarea în studii suplimentare va fi utilă pentru a ghida în continuare practica clinică.

Ghid de practică de consens

Au fost elaborate mai multe linii directoare de consens pentru a aborda managementul pacienților cu fibrilație atrială și SCA și/sau PCI. riscul de sângerare să fie evaluat folosind scorurile CHA2DS2-VASc și, respectiv, HAS-BLED (Figura 21-8).30 De asemenea, este important să se evalueze dacă pacienții prezintă o boală stabilă față de SCA și dacă se efectuează ICP. Pe baza acestor informații, pot fi recomandate strategiile antiplachetare și anticoagulante adecvate. Având în vedere rezultatele WOEST, la pacienții cu risc crescut de accident vascular cerebral și sângerare și risc scăzut de tromboză a stentului, un AVK plus clopidogrel poate fi o alternativă rezonabilă la o perioadă scurtă inițială de TOAT. Cu toate

acestea, la pacienții cu risc crescut de boală aterotrombotică a trombozei stent, o perioadă de TOAT este rezonabilă.

În ceea ce privește tipul de anticoagulant, ghidul indică faptul că la pacienții cu IM care dezvoltă FA și prezintă risc crescut de accident vascular cerebral trebuie inițiată anticoagularea cu un AVK sau un NOAC. Utilitatea NOAC în TOAT este necunoscută, deși mai multe studii sunt în curs de desfășurare.31-33 Datorită dovezilor privind îmbunătățirea siguranței și eficacității cu NOAC față de warfarină în alte populații, există un mare interes pentru aceste studii, în special în ceea ce privește siguranța.34

REZUMAT

Pacienții cu infarct miocardic au un risc crescut pe termen lung de evenimente adverse CV, în ciuda terapiilor actuale. Trombina joacă un rol major în activarea trombocitelor și formarea trombilor, iar nivelurile trombinei rămân crescute luni de zile după un SCA. Deși anticoagulantele sunt utilizate în mod obișnuit pentru a aborda efectele în aval ale trombinei în tratamentul acut al IM, terapia antiplachetă este punctul central al regimurilor antitrombotice pentru IM stabilizat. Din cauza nivelurilor persistente crescute de trombinei și a riscului continuu de evenimente adverse recurente CV, anticoagularea pe termen lung este o opțiune atrăgătoare de luat în considerare la pacienții stabilizați după un IM. Studiile de anticoagulare pentru SCA stabilizat au arătat rezultate mixte, care sunt probabil secundare dozării anticoagulantelor și selecției populației de pacienți. Rezultatele studiului ATLAS ACS 2-TIMI 51, care a folosit doze mici de rivaroxaban, sunt congruente cu dovezile patobiologice pentru rolul fundamental al trombinei în evenimentele ischemice după SCA și susțin conceptul că atât terapiile antiplachetare, cât și cele anticoagulante pot minimiza riscul de evenimente tromboembolice recurente după SCA. Mergând mai departe, va fi important să se continue explorarea caracteristicilor pacientului care prezic răspunsuri mai bune sau mai rele la anticoagulare pentru prevenirea secundară după IM.

Referințe

WeitzJI: Perspective asupra rolului trombinei în patogeneza ischemiei recurente după sindromul coronarian acut, Thromb Haemost 112:924-931, 2014.

Amsterdam EA, et al.: Ghidul AHA/ACC 2014 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 64:e139-228, 2014.

O'Gara PT, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Circulation 127:e362-425, 2013.

Montalescot G, și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate pentru infarct miocardic cu supradenivelare de ST (TRITON-TIMI 38): studiu controlat, dublu-orb, randomizat, Lancet 373:723-731, 2009.

Wallentin L, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, NEngl J Med 361:1045-1057, 2009.

Skeppholm M, et al.: Formarea de fibrină și generarea de trombine au crescut în timpul și după un sindrom coronarian acut? Thromb Res 128:483-489, 2011.

Mega JL, și colab.: Rivaroxaban la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent, N Engl J Med 366:9-19, 2012.

Libby P: Mecanisme ale sindroamelor coronariene acute, N Engl J Med 369:883-884, 2013.

Fox KA, și colab.: Subestimat și subrecunoscut: consecințele târzii ale sindromului coronarian acut (Studiul GRACE UK-Belgian), Eur Heart J31:2755-2764, 2010.

Scirica BM, et al.: Vorapaxar pentru prevenirea secundară a evenimentelor trombotice pentru pacienții cu infarct miocardic anterior: o analiză de subgrup prespecificată a studiului TRA 2 grade P-TIMI 50, Lancet 380:1317-1324, 2012.

Carreras ET, Mega JL: Echilibrarea terapiilor antiplachetare și anticoagulante la pacienții cu boli cardiovasculare, Cardiol Ther 2:85-96, 2013.

Oldgren J, și colab.: Dabigatran vs. placebo la pacienții cu sindroame coronariene acute cu terapie antiplachetă duală: un studiu randomizat, dublu-orb, de fază II, Eur Heart J 32:2781-2789, 2011.

Steg PG și colab.: RUBY-1: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo privind siguranța și tolerabilitatea noului inhibitor oral al factorului Xa darexaban (YM150) în urma sindromului coronarian acut, Eur Heart J 32:2541-2554, 2011.

Goldstein S, și colab.: Studiu de fază 2 al TAK-442, un inhibitor oral al factorului Xa, la pacienții care urmează sindrom coronarian acut, Thromb Haemost 111:1141-1152, 2014.

Alexander JH, și colab.: Apixaban, un inhibitor oral, direct, selectiv al factorului Xa, în combinație cu terapia antiplachetă după sindromul coronarian acut: rezultate ale studiului Apixaban pentru prevenirea evenimentelor ischemice și de siguranță (APPRAISE), Circulation 119:2877-2885, 2009.

Alexander JH, și colab.: Apixaban cu terapie antiplachetă după sindromul coronarian acut, N Engl J Med 365:699-708, 2011.

Granger CB, și colab.: Apixaban versus warfarina la pacienții cu fibrilație atrială, N Engl J Med 365:981-992, 2011.

Mega JL și colab.: Rivaroxaban versus placebo la pacienții cu sindroame coronariene acute (ATLAS ACS-TIMI 46): un studiu randomizat, dublu-orb, de fază II, Lancet 374:29-38, 2009.

Patel MR, et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, N Engl J Med 365:883-891, 2011.

Mega JL, și colab.: Comparație între eficacitatea și siguranța a două doze de rivaroxaban în sindromul coronarian acut (din ATLAS ACS 2-TIMI 51), Am J Cardiol 112:472-478, 2013.

Mega JL, și colab.: Rivaroxaban la pacienții stabilizați după un infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: rezultate din studiul ATLAS ACS-2-TIMI-51 (Terapia anti-Xa pentru a reduce evenimentele cardiovasculare în plus față de terapia standard la subiecții cu sindrom coronarian acut-tromboliză), în J Am-Colocardio-51 61:1853-1859, 2013.

Gibson CM, et al.: Reducerea trombozei stent la pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu rivaroxaban în ATLAS-ACS 2 TIMI 51, J Am Coll Cardiol 62:286-290, 2013.

Cavender MA și colab.: Efectul rivaroxabanului asupra infarctului miocardic în studiul ATLAS ACS 2-TIMI 51, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 4:468-474, 2015.

Eriksson BI și colab.: Rivaroxaban oral pentru prevenirea tromboembolismului venos simptomatic după înlocuirea electivă de șold și genunchi, J Bone Joint Surg Br 91:636-644, 2009.

Lee M, și colab.: Profilul risc-beneficiu al terapiei antiplachetare pe termen lung dublă versus unică în rândul pacienților cu accident vascular cerebral ischemic: o revizuire sistematică și meta-analiză, Ann Intern Med 159: 463-470, 2013.

You JJ, et al.: Terapia antitrombotică pentru fibrilația atrială: terapia antitrombotică și prevenirea trombozei, ed. a 9-a: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al medicilor în piept, Chest 141: e531S-575S, 2012.

Lamberts M, și colab.: Sângerare după inițierea mai multor medicamente antitrombotice, inclusiv terapie triplă, la pacienții cu fibrilație atrială după infarct miocardic și intervenție coronariană: un studiu de cohortă la nivel național, Circulation 126:1185-1193, 2012.

Lip GY și colab.: Managementul antitrombotic al pacienților cu fibrilație atrială care se prezintă cu sindrom coronarian acut și/sau care suferă de stenting coronarian: rezumat executiv-un document de consens al Grupului de lucru privind tromboza Societății Europene de Cardiologie, aprobat de Asociația Europeană de Ritm Inimă (EHRA) și Asociația Europeană de Intervenție Cardiovasculară (EAPCI) 31:1311-1318, 2010.

Faxon DP, și colab.: Terapia antitrombotică la pacienții cu fibrilație atrială supuși stentului coronarian: o perspectivă nord-americană: rezumat Circ Cardiovasc Intern 4:522-534, 2011.

Lip GY, și colab.: Managementul terapiei antitrombotice la pacienții cu fibrilație atrială care se prezintă cu sindrom coronarian acut și/sau care suferă intervenții coronariene sau valvulare percutanate: un document de consens comun al Grupului de lucru privind tromboza Societății Europene de Cardiologie, Asociația Europeană de Ritm Inimii (EHRA), Asociația Europeană de Intervenție Cardiacică și Asociația Europeană a Cardiovasculare

(EAPCI) (ACCA) aprobat de Heart Rhythm Society (HRS) și Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Eur Heart J 35:3155-3179, 2014.

Gibson CM, și colab.: Un studiu deschis, randomizat, controlat, multicentric care explorează două strategii de tratament ale rivaroxaban și o strategie de tratament orală cu antagoniști ai vitaminei K cu doză ajustată la subiecții cu fibrilație atrială care suferă o intervenție coronariană percutanată (PIONEER AF-PCI), Am Heart J 169:185,-472.

Evaluarea terapiei duale cu dabigatran vs. terapiei triple cu warfarină la pacienții cu FA cărora li se face o PCI cu stenting (REDUALPCI). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0216486 4?term=redual+pci&rank=1. Accesat 17 aprilie 2015.

Studiați Apixaban la antagonistul vitaminei K pentru prevenirea accidentului vascular cerebral sau a emboliei sistemice și a sângerării la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară și sindrom coronarian acut/intervenție coronariană percutanată. https://wwwclinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400?term= apixaban&rank=8. Accesat 17 aprilie 2015.

Ruff CT, și colab.: Comparație între eficacitatea și siguranța noilor anticoagulante orale cu warfarină la pacienții cu fibrilație atrială: o meta-analiză a studiilor randomizate, Lancet 383:955-962, 2014.

Terapia cu celule stem la pacientii cu infarct miocardic

Roberto Bolli și Shahab Ghafghazi

INTRODUCERE

Terapia pe bază de celule este o nouă modalitate de tratament interesantă, care are potențialul de a revoluționa medicina cardiovasculară (CV). Cercetările privind aplicarea terapiei celulare pentru boala cardiacă ischemică au apărut la sfârșitul anilor 1990, când înțelepciunea convențională considera inima un organ lipsit de capacitate de reparare endogenă. Dogma conform căreia inima de mamifer era un organ diferențiat terminal, incapabil de regenerare și reparare, a fost bazată pe lipsa unei reparări semnificative a țesuturilor observată în timpul perioadei miocardice acute și ventriculare acute (MI). (LV) remodelare și insuficiență cardiacă (IC). Cu toate acestea, această paradigmă s-a schimbat dramatic în zorii noului mileniu, când au început să se acumuleze dovezi că formarea de noi miocite în inima adultului este posibilă și că terapia celulară îmbunătățește funcția cardiacă după MI.1 În ultimii 15 ani, domeniul cardiologiei regenerative a crescut exponențial, până la punctul în care acum este general acceptat că miocitele cardiace pot fi regenerate. Credem că asistăm la o veritabilă revoluție conceptuală și terapeutică care ar putea schimba profund medicina CV.

Diverse tipuri de celule stem și/sau progenitoare au fost testate în studii preclinice și clinice de reparare sau regenerare cardiacă, mai ales în contextul IM și cardiomiopatie ischemică (ICM), dar și în cel al cardiomiopatiei nonischemice (NiCm).2-3 Aceste celule includ

mioblastele scheletice, celulele mezonucleare ale măduvei osoase (celule mezochimice mononucleare BMM). (MSC), celule progenitoare proangiogenice și celule progenitoare cardiace (CPC) (Figura 22-1). Lucrările experimentale și clinice au avansat în paralel, ducând la traducerea rapidă a descoperirilor de bază în studii clinice. Având în vedere că primul studiu preclinic de terapie celulară a fost publicat în 19984 și prima aplicație clinică a fost utilizată în 20015, rapiditatea în care cercetarea fundamentală și clinică a progresat într-un timp relativ scurt este cu adevărat remarcabilă. În arena clinică, au fost publicate aproape 100 de studii de terapie celulară pentru boala CV, dintre care unele au raportat rezultate promițătoare. Un număr mare de studii clinice în curs de desfășurare au fost înregistrate la National Institutes of Health (NIH); în aprilie 2015, o căutare pe site-ul web clinicaltrials.gov sponsorizat de NIH pentru studii de terapie celulară în contextul MI sau IC a dezvăluit 36 de studii de recrutare activă în populații adulte, inclusiv studii de fază III.3

După cum sa menționat anterior, cele două setări clinice majore în care a fost studiată terapia celulară sunt IM acut și IC cronică. În acest capitol, trecem în revistă în mod specific aplicarea celulelor stem și/sau progenitoare pentru tratamentul IM acut. Tratamentul IC cu celule stem și/sau progenitoare a fost revizuit recent3 și depășește domeniul de aplicare al prezentului capitol.

RAȚIUNE PENTRU TERAPIA CELULARĂ ÎN INFARCTUL ACUT DE MIOCARDIE

Incidența mondială a infarctului miocardic acut continuă să crească într-un ritm accelerat (vezi capitolul 2). IM acut duce la remodelarea adversă a VS (vezi capitolul 36), care provoacă uzură suplimentară a cardiomiocitelor, dilatare ventriculară și IC (vezi capitolul 25), inițiind astfel o spirală descendentă care poate culmina în cele din urmă cu moartea. Deși acum se apreciază că inima adultă are o oarecare capacitate de reînnoire6-7, această capacitate este limitată și este copleșită de insulta ischemică și remodelarea ulterioară. Pierderea cardiomiocitelor asociată cu IM acut nu poate fi inversată cu modalitățile de tratament contemporane. Terapiile actuale pentru remodelarea VS și IC sunt predominant paliative (vezi capitolul 36); pot îmbunătăți simptomele și pot prelungi viața, dar nu abordează pierderea subiacentă a țesutului contractil. În consecință, prognosticul pacienților cu boală cardiacă ischemică și IC rămâne sumbru.8,9 Terapia celulară oferă o strategie nouă care are potențialul de a reconstitui miocardul mort și, pentru prima dată, de a inversa cauza fundamentală a IC, mai degrabă decât de a întârzia doar progresia acestuia.

TIPURI DE CELULE UTILIZATE PENTRU TERAPIA CELULARĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDICII

Celule stem embrionare

Celulele stem pluripotente, adică celulele care au capacitatea de a se diferenția în țesuturi derivate din toate cele trei straturi germinale (ectoderm, endoderm și mezoderm), includ

celule stem embrionare (ESC), care sunt recoltate din masa celulară internă a blastocistelor din stadiul de preimplantare și celule stem pluripotente induse (iPSC), care sunt celule stem asemănătoare embrionare derivate din celule adulte. Componentele funcționale ale inimii

umane (cardiomiocite, celule endoteliale și celule musculare netede) sunt de origine mezodermică.

Studii preclinice

Cardiomiocitele derivate din ESC (hESC-CM) prezintă morfologia cardiomiocitelor adulte cu proteine sarcomice organizate corespunzător, activitate de bătaie spontană și potențiale de acțiune atriale, ventriculare și nodale caracteristice. O serie de rapoarte preclinice au descris grefarea HESC-CM și/sau diferențierea ESC în cardiomiocite adulte cu atenuarea ulterioară a remodelării VS și îmbunătățirea fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) la modelele de rozătoare. Într-un studiu; anchetatorii au transplantat ESC-uri cardiace murine în miocardul infarctat al oilor la 2 săptămâni după IM. La o lună după transplant, ESC-urile s-au diferențiat în cardiomiocite, au fost grefate în inima gazdă și au îmbunătățit funcția VS.3 Shiba și colegii au demonstrat, într-un model de cobai de MI, că implantau HESC-CM parțial integrate în miocardul gazdei și s-au contractat sincron cu mușchiul gazdă.11 tahicardie ventriculară. Chong și colegii au transplantat un miliard de HESC-CM într-un model de primate non-umane de IM reperfuzat sub imunosupresie intensă.12 Ei au raportat remuscularizarea extinsă a zonei infarctate, care a reprezentat în medie 2,1% din VS și 40% din volumul infarctului, precum și formarea de joncțiuni electromecanice între grefa cardiomie și joncțiuni gazdă. Studiul tranzitorilor de calciu a indicat activarea electrică a grefelor de cardiomiocite și cuplarea electromecanică. Cu toate acestea, acest studiu a stârnit îngrijorări semnificative în comunitatea științifică13 în primul rând pentru că observațiile au fost anecdotice (1 până la 2 maimuțe au fost evaluate la fiecare moment), infarctele au fost mici (7% până la 10% din VS), dimensiunea infarctului nu a fost redusă, dovezile pentru remuscularizarea țesutului infarct au fost inadecvate și funcția cardiacă neadecvată a fost inadecvată și malignitatea cardiacă. au fost observate aritmii la toate maimuțele care au primit transplanturi.

Bariere în calea dezvoltării clinice

În ciuda promisiunii evidente a HESC și hESC-CM, utilizarea acestor celule se confruntă cu obstacole formidabile10-14 și este puțin probabil să devină o terapie pentru boala CV.3 Natura alogenă a ESC necesită utilizarea pe tot parcursul vieții a terapiei imunosupresoare; cu riscurile și morbiditatea aferente care ar putea fi mai grave decât boala tratată. Descoperirea recentă că HESC-CM sunt aritmogene constituie o altă problemă.12 Și mai îngrijorător este riscul de formare a teratomului; care este inerent naturii embrionare a celulelor; în ciuda încercărilor de a o minimiza, apariția acestei consecințe grave nu poate fi eliminată complet. Aceste riscuri și probleme sunt cu atât mai inacceptabile cu cât sunt disponibile alternative potențial mai sigure, inclusiv iPSC și celule stem adulte; acestea din urmă au fost deja testate în numeroase studii clinice, cu un profil de siguranță excelent (vezi infra). Având în vedere aceste considerații, este dificil de raționalizat utilizarea ESC în

scopuri terapeutice la pacienții cu boală CV.3 Nu este surprinzător niciun studiu clinic de terapie bazată pe ESC pentru boala CV, în ciuda faptului că aceste celule au fost studiate timp de două decenii; Între timp, în această perioadă, mii de pacienți au fost tratați în siguranță cu celule stem și/sau progenitoare adulte, cu rezultate care au fost suficient de încurajatoare pentru a justifica studii de fază III.

Celule stem pluripotente induse

Studii preclinice

În 2006, Takahashi și Yamanaka au raportat generarea iPSC-urilor prin transducerea fibroblastelor de șoarece adulți cu un cocktail de factori de transcripție, inclusiv Oct3/4, Sox2, c-Myc și Klf4, care sunt așa-numiții factori Yamanaka. Ulterior, a fost demonstrat că iPSC-urile posedă un potențial cardiogen comparabil cu cel al ESC-urilor și, mai important, proprietăți funcționale tipice celulelor cardiace, cum ar fi expresia canalului ionic cardiac, bătaia spontană și contractilitatea.16 iPSC-urile au o capacitate echivalentă cu ESC-urile de a se diferenția în nodale, atriale și ventriculare, pe baza potențialului de acțiune cardiomioistică. Cardiomiocitele derivate din iPSC (iPSC-CMs) prezintă o organizare sarcomică tipică și răspund la stimularea p-adrenergică, cu o creștere a ratei spontane și o scădere a duratei potențialului de acțiune.17 Studiile inițiale pe modele animale mici au raportat îmbunătățirea funcției cardiace ca urmare a administrării iPSC. celulele și celulele musculare netede, în combinație cu un plasture tridimensional de fibrină încărcat cu microsfere încapsulate în factor de creștere a insulinei, au dus la integrarea iPSC-CM umane în miocardul gazdă și generarea de structuri sarcomice organizate19; în plus, celulele endoteliale și musculare netede au fost, de asemenea, încorporate în vascularizația gazdei, deși contribuția lor a fost minimă. La 4 săptămâni, funcția VS a fost îmbunătățită semnificativ în comparație cu animalele netratate, împreună cu o tendință spre o reducere a dimensiunii infarctului. În acest studiu, tratamentul celular a fost administrat după reperfuzie, iar animalele au fost imunodeprimate.

Bariere în calea dezvoltării clinice

În ciuda acestor rezultate promițătoare, tehnologia iPSC este asociată cu o serie de preocupări legate de siguranță, inclusiv potențialul de anomalii genetice și epigenetice legate de originea și manipularea celulelor și de tumorigenicitate legată de activarea transgenelor retrovirale, mutageneza inserțională și contaminarea cu celule stem pluripotente nediferențiate și/sau diferențiere, în ciuda speranței că aceste celule autologo nu ar necesita rezistență la diferențiere. imunosupresia, au apărut probleme de imunogenitate a celulelor transplantate.20 Unele dintre aceste preocupări privind siguranța au fost abordate (de exemplu, inducerea fără virus a iPSCs14), dar alte preocupări persistă. În plus, traducerea clinică este împiedicată de obstacole practice majore legate de procurarea celulelor, inclusiv inducerea eficientă a liniilor de cardiomiocite din iPSC-uri, expansiunea selectivă și/sau supraviețuirea liniilor iPSC-CM și purificarea iPSC-CM diferențiate prin eliminarea iPSC-urilor nediferențiate reziduale. Factorii limitatori suplimentari sunt costul și efortul necesar pentru a genera iPSC autologe la fiecare pacient

care este tratat. Deși tehnologia iPSC evoluează rapid și aceste provocări pot fi depășite, în prezent pare puțin probabil ca aceste celule să fie utilizate în studiile clinice în viitorul apropiat.

O nouă strategie care a apărut recent pentru regenerarea cardiacă este reprogramarea directă in vivo a celulelor cardiace nonmiocite, care reprezintă mai mult de 50% din celulele inimii.22 Această strategie de reprogramare directă implică transdiferențierea directă a unui tip de celulă (adică, fibroblastul cardiac) la altul (adică, cardiomiocite), ocolind nevoia unei diferențieri mai avansate înainte de diferențierea stării de diferențiere. soarta cardiomiocitelor. Această abordare este încă în faza incipientă și nu este clar dacă traducerea clinică va fi vreodată fezabilă.

Celule mononucleare din măduva osoasă

Cele mai multe studii clinice de terapie celulară în contextul IM acut au fost efectuate folosind BMMNC (Tabelul 22-1). Un avantaj al acestor celule include faptul că nu trebuie să fie cultivate și, prin urmare, ele pot fi eliberate rapid și relativ ieftin. În IM acut, BMMNC au fost de obicei perfuzate intracoronar din cauza îngrijorării că injecția transendocardică în miocardul proaspăt infarct ar putea duce la complicații (de exemplu, aritmii sau perforarea peretelui VS). Cu toate acestea, experiența ulterioară cu injectarea transendocardică a BMMNC la o medie de 10 zile după IM nu a coroborat aceste preocupări. Siguranța acestei modalități de livrare nu a fost testată în prima săptămână după IM.

Studii clinice

De la raportul inițial al terapiei celulare la pacienții cu IM acut24, multe studii clinice de fază I și faza II au fost efectuate folosind celule BM la pacienții cu IM cu supradenivelarea ST (STEMI). Preponderența acestor investigații a testat BMMNC nefracționate, cu doar un număr mic de studii folosind populații BM selectate, cum ar fi celulele CD34+, celulele CD133+ și MSC-urile. Rezultatele au fost inconsecvente (vezi Tabelul 22-1).

În studiul BOOST, 60 de pacienți cu STEMI au fost randomizați la 4 până la 6 zile după IM pentru a primi celule intracoronare BM (care au inclus, dar nu s-au limitat la, BMMNC care au fost epuizate de eritrocite și trombocite) sau niciun tratament.

Tratament

TABELUL 22-1 Studii clinice cheie ale terapiei celulare după infarct miocardic acut

T, crescut; t, scazut, BM, maduva osoasa; BMMNC, celule mononucleare ale măduvei osoase; CMR, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă; Eco, ecocardiografie; EF, fracția de ejecție; ESV, volumul telesistolic; IC, intracoronarian; IV, intravenos; VS, ventricular stâng; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore; MSC, celule stromale/stem mezenchimale; RCT, studiu randomizat controlat; RDBCT, studiu randomizat dublu-orb controlat; RWM, mișcare regională de perete; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de un singur foton.

mișcarea (măsurată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă [CMR]) în grupul tratat în comparație cu grupul de control, deși nu a existat nicio îmbunătățire a volumelor VS. Cu toate acestea, în ciuda acestui beneficiu precoce, diferența dintre grupul de control și cel tratat nu a mai fost semnificativă la 18 luni și 5 ani, în primul rând din cauza unei îmbunătățiri în grupul de control.26

REPARAȚIE-AMI

REPAIR-AMI, un studiu dublu-orb, randomizat controlat (RCT), este cel mai mare studiu de terapie celulară în IM acut efectuat până acum.27 Două sute patru pacienți cu STEMI au fost repartizați la perfuzie intracoronară de BMMNC sau placebo la 3 până la 6 zile după intervenția coronariană percutanată (ICP) cu succes. La 4 luni, a existat o îmbunătățire semnificativă statistic a FEVS, măsurată prin ventriculografie cu contrast, la pacienții din grupul cu celule comparativ cu cei din grupul placebo. În plus, la 1 an, numărul de evenimente cardiace adverse majore (MACE) (deces și infarct miocardic recurent) a fost redus semnificativ prin tratamentul celular. Cu toate acestea, substudiul CMR; care a inclus 54 din cei 204 de pacienți, nu a prezentat nicio diferență între grupul tratat și grupul placebo în ceea ce privește FEVS la 4 sau 12 luni. Într-un alt substudiu de 58 de pacienți, rezerva de flux coronarian în artera legată de infarct a devenit normală în grupul tratat la 4 luni, sugerând că terapia intracoronariană BMMNC poate restabili funcția microvasculară.

Toate obiectivele clinice compozite au rămas semnificativ îmbunătățite în cohorta tratată la 2 ani28; la 5 ani de urmărire, numai compozitul decesului, IM recurent și orice revascularizare au rămas semnificativ diferite între grupul tratat și placebo, care a fost determinată în principal de revascularizare.29 O analiză ulterioară efectuată de CMR a sugerat că terapia BMMNC a atenuat remodelarea adversă a VS, așa cum a fost demonstrat de o scădere a peretelui diastolic și de creșterea grosimii peretelui diastolic și de creșterea grosimii regionale3, a contractelor regionale îndepărtate. Cu toate acestea, volumele VS nu au fost afectate semnificativ de terapia celulară.

REPAIR-AMI a fost un studiu de referință în terapia celulară nu numai datorită dimensiunii și designului său (randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo cu aspirație BM și perfuzie de celule simulate la subiecții de control), ci și pentru că a oferit perspective importante care au avut o influență profundă asupra cercetării clinice în acest domeniu. Anchetatorii REPAIR-AMI au făcut observații care au fost adoptate în proiectarea majorității studiilor ulterioare. Într-o analiză de subgrup prespecificată, ei au observat că beneficiile terapiei BMMNC au fost limitate la pacienții cu FEVS la sau sub valoarea mediană de 48,9%. La 4 luni, la subgrupul de pacienți cu FEVS <48,9%, creșterea FEVS afectată de terapia BMMNC a fost cu aproximativ 5 unități FE (interval de încredere [IC] 95%, 2,0 până la 8,1) mai mare decât cea din grupul placebo, în timp ce la subgrupul de pacienți cu FEVS mai mare de 48,9%, creșterea IC a fost mai mare de 48,9%, 9% față de unitatea de placebo -2,2 până la 2,8). Această dihotomie nu este greu de raționalizat; dacă funcția VS este normală sau aproape normală, pare puțin probabil ca terapia celulară (sau orice terapie) să poată

produce o îmbunătățire semnificativă. Relația inversă dintre valoarea inițială a funcției VS și amploarea efectului terapeutic raportată în REPAIR-AMI a format baza pentru proiectarea studiilor ulterioare de terapie celulară în IM acut, care au exclus aproape invariabil pacienții cu funcție VS normală sau aproape normală. La acești subiecți, nu numai că efectul terapeutic este probabil să fie mic, dar necesitatea terapiei celulare este mai puțin evidentă. În schimb, la pacienții cu IM mari (în special cei cu IM anterioare), există o rațiune mai clară pentru terapia celulară, iar beneficiile sunt probabil mai mari. Astfel, în general, studiile clinice efectuate după REPAIR-AMI au înrolat pacienți cu FEVS inițială <45%.

Cealaltă perspectivă importantă obținută în REPAIR-AMI a fost interacțiunea dintre îmbunătățirea FEVS și timpul de perfuzie celulară. Mai exact, efectele benefice ale perfuziei BMMNC asupra refacerii funcției contractile au fost observate numai la pacienții care au fost tratați > 5 zile după PCI, sugerând că administrarea precoce (în decurs de 4 zile) a terapiei celulare poate fi ineficientă, posibil din cauza răspunsului inflamator intens și a mediului ostil pe care îl creează celulelor transplantate. Cu toate acestea, acest concept nu a fost susținut de studii ulterioare, așa cum se detaliază în cele ce urmează.

Alte studii randomizate cu celule mononucleare din măduva osoasă

Spre deosebire de REPAIR-AMI, alte două RCT contemporane nu au raportat niciun beneficiu de la BMMNC în IM acut. În studiul deschis ASTAMI, 100 de pacienți cu STEMI au fost randomizați la BMMNC sau control (fără tratament) la 4 până la 8 zile după IM. Cele două grupuri nu au fost diferite în ceea ce privește FEVS, volumul diastolic al VS sau dimensiunea infarctului la 6 luni (măsurată prin ecocardiografie cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic și CMR) și la 1 an (măsurată prin ecocardiografie). Urmărirea pe termen lung la 3 ani nu a reușit să demonstreze niciun beneficiu în ceea ce privește FEVS, volumele VS, dimensiunea infarctului și mișcarea peretelui, așa cum au fost evaluate atât prin CMR, cât și prin ecocardiografie.31 Janssens și colegii au randomizat 67 de pacienți cu STEMI la BMMNC sau placebo la începutul (1 zi) după PCI și au măsurat rezultatul ulterioară utilizând CMR4 luni. Nu a existat nicio îmbunătățire a LVEF, deși dimensiunea infarctului și funcția regională VS s-au îmbunătățit în grupul de terapie celulară. În mod similar, la 1 an, volumele FEVS și VS nu au diferit între cele două grupuri, deși efectele favorabile ale terapiei celulare asupra parametrilor selectați de remodelare VS au rămas, cum ar fi mișcarea peretelui în zona de frontieră a infarctului și contracția regională în segmentele cu hiperintensificare transmurală (diferența precoce în dimensiunea infarctului nu a mai fost semnificativă la 1 an).

În plus, alte patru RCT de fază II au examinat efectul BMMNC în contextul IM acut și au dat rezultate negative (vezi Tabelul 22-1). În studiul deschis multicentric HEBE, 200 de pacienți cu un prim IM mare, EF inițială <45% și PCI de succes au fost repartizați la BMMNC intracoronare, celule mononucleare din sânge periferic sau fără tratament (subiecți de control) în plus față de terapia standard, la 3 până la 8 zile după reușită32. Volumele VS, masa VS, dimensiunea infarctului sau evenimentele clinice. Urmărirea pe termen lung la 2 ani nu a arătat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește FEVS (evaluată prin CMR); în mod interesant, autorii au raportat că obiectivul final compozit al morții sau al IM recurent

a fost semnificativ mai frecvent în grupul de celule mononucleare din sângele periferic la 5 ani.33 În studiul TIME al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge, Rețeaua de Cercetare pentru Terapia Celulară Cardiovasculară (CCTRN), 120 de pacienți cu STEMI, FEVS <45%, au fost randomizati cu reperfuzie intracomunitară precoce 22:1. BMMNC sau placebo la 3 sau 7 zile după MI acut.34 Scopul acestui proiect a fost de a verifica observația făcută mai devreme în REPAIR-AMI că BMMNC

terapia a fost utilă numai dacă a fost livrată la 5 zile sau mai mult după IM. La 6 luni de urmărire, nu a existat niciun efect semnificativ al terapiei celulare asupra recuperării funcției VS globale sau regionale sau a volumelor VS, măsurate prin CMR. În plus, nu a fost observată nicio diferență între pacienții tratați la 3 și 7 zile după IM. Studiul CCTRN Late-TIME a fost conceput pentru a investiga efectele BMMNC administrate la 2 până la 3 săptămâni după IMA; în acest studiu, 87 de pacienți cu STEMI și FEVS <45% au fost repartizați, într-un mod 2:1, la BMMNC intracoronarian sau placebo.35 Ipoteza a fost că inflamația asociată cu miocardul infarct acut produce un mediu ostil care este toxic pentru celule și că permiterea inflamației să se diminueze și poate duce la supraviețuirea unui efect mai mare de supraviețuire celulară. Din nou, anchetatorii nu au găsit nicio îmbunătățire a funcției VS la nivel global sau regional sau a volumelor VS măsurate prin CMR la 6 luni. O analiză combinată a tuturor pacienților înscriși în TIME și Late-TIME a fost, de asemenea, neutră36; atunci când acest set de date combinat a fost examinat pentru efectele vârstei, FEVS inițială și timpul de la PCI până la perfuzie, doar FEVS inițială s-a dovedit a fi asociată semnificativ cu modificări ale FEVS (pacienții cu FEVS mai scăzută au prezentat creșteri mai mari ale FEVS și invers). Această relație a fost observată indiferent de tratament. În cele din urmă, în studiul SWISS-AMI, 200 de pacienți cu STEMI reperfuzat cu succes au fost randomizați 1:1:1 la un control deschis (fără tratament) sau două grupuri de tratament BMMNC intracoronar (devreme, 5 până la 7 zile și târziu, 3 până la 4 săptămâni după IM). Din nou, tratamentul nu a produs nicio îmbunătățire a masei cicatricilor LVEF sau a volumelor VS la 4 luni, măsurate prin CMR.

Reconcilierea rezultatelor discordante din studiile clinice

Au fost propuse mai multe motive potențiale pentru a explica rezultatele contradictorii ale studiilor BMMNC în IM acut. O problemă majoră cu terapia celulară este că proprietățile produsului celular pot varia enorm de la un studiu la altul și de la un laborator la altul, în funcție de protocolul specific utilizat pentru izolarea și extinderea celulelor. Chiar și detaliile aparent lipsite de sens (și astfel nerecunoscute) pot avea un efect profund asupra viabilității și potenței produsului celular. De exemplu, deși toate studiile au folosit centrifugare cu gradient de densitate pentru a separa celulele mononucleare de aspiratul BM, au existat diferențe semnificative în protocoale care ar fi putut duce la diferențe în compoziția și calitatea produsului celular (de exemplu, procentul de celule progenitoare, cum ar fi celulele CD34+ și CD133+ sau competența funcțională a celulelor). O analiză retrospectivă recentă a TIME a sugerat că conținutul de celule CD31+ din injectatul de BM a fost un determinant important al recuperării funcționale a LV38. În acest sens, discrepanța dintre REPAIR-AMI și ASTAMI a fost atribuită eficienței protocolului de izolare celulară,

care a dus la grade diferite de viabilitate celulară. Comparând cele două protocoale, anchetatorii REPAIR-AMI au concluzionat că protocolul utilizat în ASTAMI a dus la o recuperare mai mică a celulelor, un număr mai mic de unități formatoare de colonii hematopoietice, endoteliale și mezenchimale (CFU), a redus semnificativ capacitatea de migrare a celulelor ca răspuns la chimiotacticul stromal-derivat a factorului 1-1-și promovează capacitatea celulelor derivate din neovascularizare într-un model experimental de ischemie a membrelor posterioare. Cu toate acestea, investigatorii din studiul negativ HEBE au validat protocolul de izolare celulară față de cel utilizat în REPAIR-AMI înainte de a înrola primul pacient și au demonstrat că cantitatea și calitatea celulelor au fost similare în ambele studii. În mod similar, anchetatorii CCTRN au susținut că astfel de preocupări nu erau justificate.39 În continuare, este esențial ca studiile de terapie celulară să includă teste adecvate pentru a verifica viabilitatea și competența funcțională a produsului celular investigat.

O altă explicație potențială pentru discrepanțe este contaminarea eritrocitară a produsului celular BM. Într-o analiză exploratorie a injectatului în cohorta REPAIR-AMI, numărul de globule roșii (RBC) care contaminează produsul celular final a fost corelat semnificativ cu o recuperare redusă a FEVS la 4 luni după terapia BMMNC. în plus, capacitatea de neovascularizare a fost afectată semnificativ in vivo într-un model murin de ischemie a membrelor posterioare după perfuzia de BMMNC contaminate cu RBC, comparativ cu BMMNC-uri singure. O variabilă suplimentară care a fost propusă pentru a contribui la discrepanțe este utilizarea heparinei. Cercetătorii REPAIR-AMI au descoperit că heparina inhibă în mod profund și dependent de doză migrarea BMMNC indusă de SDF-1 in vitro și că pretratarea BMMNC-urilor cu heparină reduce semnificativ localizarea celulelor injectate într-un model de plagă ureche murină. De exemplu, în studiul CCTRN TIME, produsul celular a fost lipsit de o contaminare semnificativă cu RBC și conținea doar cantități minuscule de heparină, iar în studiul SWISS-AMI, nu a fost utilizată heparină în produsul final. Cu toate acestea, ambele procese au fost nule.

Un factor care ar fi putut contribui la rezultatele negative ale studiilor CCTRN TIME și Late-TIME este că înrolarea pacienților s-a bazat pe FEVS măsurată în ecocardiogramele de calificare, care au fost obținute mai devreme după PCI decât CMR-urile de bază. În studiul TIME, FEVS a avut o medie de aproximativ 37% în ecocardiogramele de calificare, dar au crescut la aproximativ 45% în CMR inițial; în studiul Late-TIME, aceste valori au fost de aproximativ 36% și, respectiv, de aproximativ 48%.36 La pacienții cu LVEF inițial de aproximativ 45% până la 48%, beneficiile terapiei celulare ar fi de așteptat să fie atenuate. Cu toate acestea, SWISS-AMI nu a experimentat această limitare (LVEF inițial a fost în medie de 37,4% la o medie de 6 zile după IM) și a fost încă negativ. În cele din urmă, nu poate fi exclusă posibilitatea ca studiile precedente să fi avut o putere statistică insuficientă. De exemplu, studiile HEBE și SWISS-AMI au fost alimentate pentru a detecta o îmbunătățire cu 6,0 și 3,5 unități a FEVS, respectiv32-37; un efect mai mic ar fi fost probabil ratat.

Meta-analize ale terapiei cu celule măduvei osoase

Multe dintre studiile individuale în IM acut au fost limitate de dimensiunea și/sau designul lor. Prin urmare, în absența studiilor de fază III, nu se pot face concluzii definitive cu privire la efectele terapiei celulare în acest cadru. În prezent, cele mai bune dovezi disponibile provin din meta-analize. Într-o meta-analiză în colaborare, Delewi și colegii au reunit datele din 16 ECR care au înrolat mai mult de 30 de pacienți în brațul BM, ajungând la un total de 1494 de pacienți.42 La 3 până la 6 luni, FEVS sa îmbunătățit cu 2,55 unități în rândul pacienților tratați cu celule BM în comparație cu subiecții de control (P2. Mai mult decât atât, terapia celulară a redus semnificativ volumele VS telesistolice și telediastolice. În analizele de subgrup, beneficiul tratamentului asupra FEVS a fost mai pronunțat la pacienții mai tineri comparativ cu cei mai în vârstă și la pacienții cu FEVS inițială mai mică de 40% comparativ cu cei cu FEVS >40%. A existat, de asemenea, o tendință în favoarea pacienților tratați > 7 zile după PCI primar, comparativ cu pacienții tratați la mai puțin de 7 zile și la pacienții care au primit mai mult de 108 BMMNC comparativ cu > 108 celule (vezi Figura 22-2).

O altă meta-analiză care a combinat rezultatele a 22 de RCT care au implicat 1513 pacienți a ajuns la concluzii similare; îmbunătățirea generală a FEVS la 6 luni și la 6 până la 18 luni după terapia celulară a fost de 2,10 și, respectiv, 3,04 unități (P = 0,004 și, respectiv, P = 0,0008) (Fig. 22-e1).43 În plus, acest studiu a reunit obiectivele clinice și nu a raportat efecte benefice după o urmărire medie de 6 luni. Spre deosebire de meta-analiză realizată de Delewi și colegii,42 totuși, subgrupurile de pacienți care au fost tratați la mai puțin de 8 zile după PCI au beneficiat mai mult decât pacienții tratați la >8 zile (P = 0,009). Cu toate acestea, ambele studii nu au reușit să detecteze un efect benefic al terapiei celulare asupra FEVS atunci când analiza a fost limitată la studiile care au folosit CMR pentru evaluarea rezultatului, o constatare importantă care a fost reluată de alte meta-analize.

Spre deosebire de aceste meta-analize bazate pe grup, o meta-analiză bazată pe datele pacientului individual (IPD) a oferit concluzii serioase. ACCRUE este o bază de date colaborativă în curs de desfășurare care include IPD din studii randomizate și de cohortă de terapie celulară la pacienții cu boală cardiacă ischemică.46 Anchetatorii au compilat 12 studii care au implicat 1085 de pacienți, inclusiv 2 studii care au folosit alte tipuri de celule decât BMMNC, deși majoritatea pacienților au primit BMMNC. Important, disponibilitatea IPD le-a permis să efectueze o analiză intenționată de tratare. Folosind această abordare, la o medie de 6 luni după IM (interval, 3 până la 12 luni), nu a fost identificat niciun efect al terapiei celulare cu obiectivul combinat de deces pentru toate cauzele, IM recurent, accident vascular cerebral și revascularizarea vasului țintă (14,0% la pacienții tratați cu celule vs. 16,3% la subiecții de control; hazard ratio, 0,86, 1,06% la deces), 14,0% la deces; (1,4% vs. 2,1%), sau la obiectivul compozit de deces, IM recurent și accident vascular cerebral (2,9% vs. 4,7%) și nici nu au fost observate diferențe în FEVS în comparație cu subiecții de control (diferența medie între subiecții tratați și control: 0,96%, IC 95%, -0,2 până la 2,1)-3 (Figura 2,1). Analizele de subgrup nu au evidențiat nicio interacțiune între îmbunătățirea FE pe de o parte și LVEF inițială, utilizarea CMR pentru cuantificarea EF și timpul de la reperfuzie până la terapia celulară, pe de altă parte.

Până acum, ACCRUE este singura meta-analiză care a folosit date la nivel de pacient pentru a evalua efectele terapiei celulare în IM acut. În ciuda avantajelor utilizării IPD, acest studiu

Caracteristici

Efectul tratamentului valoarea p*

(95% CI)

2,55 (1,83; 3,26)

3,38 (2,36, 4,39)

1,77 (0,80; 2,74)

2,87 (1,32, 4,41)

2,10 (1,29; 2,90)

1,79 (0,81; 2,77)

(1,79, 4,16)

(1,16, 2,80)

(1,82, 5,23)

1,79 (0,84; 2,73)

3,00 (1,85, 4,15)

5,30 (4,27, 6,33)

1,45 (0,60, 2,31)

1,50 (-0,69, 3,69)

(-1,46, 4,54)

Efectul tratamentului în FEVS (%)

eu*

1,41 (-0,79, 3,61)

1,80 (-0,21, 3,80)

0,03

0,39

0,13

0,11

0,11

<0,001

0,84

(-♦-I

0,67

l 1 r

10 5 0

Terapia celulară
este mai bună

— eu 1

5 10

Controlează
mai bine

FIGURA 22-2 Graficul forestier al modificării fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) cu terapie celulară în cadrul studiilor care au evaluat subgrupuri specifice. CI, Interval de încredere; IRA, artera legată de infarct; LAD, artera descendentă anterioară stângă; LCX, artera circumflexă stângă; LVEDVI, indicele volumului telediastolic al ventriculului stâng; MVO, obstrucție microvasculară; PCI, intervenție coronariană percutanată; RCA, artera coronară dreaptă. *Valoarea P pentru diferențele de subgrup. +Frecvențele pot varia între subgrupuri din cauza lipsei valorilor caracteristicilor de referință. (De la Delewi R, și colab.: Impactul terapiei cu celule de măduvă osoasă intracoronară asupra funcției ventriculare stângi în contextul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST: o meta-analiză colaborativă. Eur Heart J 35:989-98, 2014; Figura 2.)

Diferența medie a FEVS (%)

95% Cl (%)

22

Eterogenitate Tau2 =7,81; Chi2 = 107,30, df = 21 (P <0,00001); I2 = 80%

Test pentru efectul general: Z=2,89 (P =0,004)

-r

-20

— eu—

-10 Control

„Eu

10

SC

„T

20

Terapia cu celule stem la pacientii cu infarct miocardic

FIGURA 22-e1 Graficul forestier al modificării fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) cu transplant de celule mononucleare de măduvă osoasă (diferență neajustată în medie, interval de încredere [IC] de 95%). FEVS generală este crescută cu +2,10% (IC 95%, 0,68 până la 3,52; P = 0,004). df, Grad de libertate. (Modificat din de Jong R, și colab.: Infuzia intracoronară de celule stem după infarctul miocardic acut: o meta-analiză și actualizare privind studiile clinice. Circ Cardiovasc Interv 7:156-167, 2014; Figura 1.)

III

Tratament

Test pentru efectul general: Z=1,47 (P =0,14)

Modificări ale fracției de ejecție (%)
Diferența medie
95% Cl (%)

— I 1 1 T"

-10 -5 0 5 10

Favorizează controlul Favorizează terapia celulară

FIGURA 22-3 Graficul forestier al modificărilor fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) în metaanaliză ACCRUE la nivel de pacient. CI, Interval de încredere; df, grad de libertate. (Din Gydngydsi M, și colab.: Meta-Analysis of Cell-based Cardiac StudiEs [ACCRUE] la pacienții cu infarct miocardic acut pe baza datelor individuale ale pacientului. Circ Res 116:1346-1360, 2015; Fig 4A.)

au avut limitări, inclusiv faptul că a existat o diferență inițială semnificativă în volumele FEVS și volumele diastolice între grupul tratat și grupul de control și că doar aproximativ 60% dintre toți pacienții cu IM acut înrolați în studiile de terapie celulară au fost incluși (din cauza refuzului mai multor investigatori de a participa la ACCRUE), ceea ce a crescut riscul de prejudecată. O altă limitare a fost că ACCRUE a inclus CADUCEUS, care a fost un studiu al celulelor derivate din cardiosferă administrat la 62 ± 11 zile după IM. Combinarea studiilor asupra celulelor BM și a celulelor derivate din cardiosferă și a pacienților cu IM acut și IM subacut poate să nu fie justificată.

Aceste date contradictorii evidențiază necesitatea unui studiu randomizat randomizat de fază III amplu. Studiul BAMI (NCT01569178) este un studiu de fază III multinațional, multicentric, randomizat, deschis, controlat, cu grupuri paralele, finanțat de Uniunea Europeană. Scopul său este de a demonstra că perfuzia intracoronariană de BMMNC autologe este sigură și reduce mortalitatea de orice cauză la pacienții cu FEVS redusă (<45%) după reperfuzie cu succes pentru IM acut, comparativ cu un grup de control de pacienți tratați cu îngrijire medicală standard. Pe baza rezultatelor REPAIR-AMI a fost calculată o dimensiune a eșantionului de 3000 de pacienți, iar protocolul este derivat din acel studiu.

Celule ale măduvei osoase selectate

Deoarece eficacitatea BMMNC a fost pusă la îndoială din ce în ce mai mult de rezultatele studiilor „negative”, atenția s-a îndreptat către populațiile de celule BM selectate, inclusiv CD34+, CD133+ și MSC. Celulele CD34+ și CD133+ sunt prezente printre BMMNC în proporții mici (aproximativ 1% până la 2%)34 și sunt selectate dintre BMMNC prin sortare imunomagnetică. Celulele CD34+ și CD133+ (uneori denumite în mod vag celule progenitoare endoteliale [EPC] sau celule progenitoare proangiogenice) sunt atât

vasculogenice, cât și hematopoietice. CD34 este un marker de suprafață atât al celulelor stem hematopoietice, cât și al EPC-urilor, iar celulele CD34+ se găsesc atât în BM, cât și în sângele periferic. În prezent, nu există un consens în ceea ce privește definiția EPC, care au fost identificate ca celule care exprimă CD34, CD133, KDR sau orice combinație a acestora47. S-a sugerat în studii observaționale că EPC, inclusiv celulele CD34+ și CD133+, sunt mobilizate la pacienții cu IM acut și că acest fenomen este corelat cu remodelarea adversă și atenuată a LVEF48. Modelele preclinice, administrarea de celule CD34+ și CD133+ s-a dovedit a îmbunătăți perfuzia și funcționarea cardiacă prin stimularea neovascularizării.

Progenitorii autologi proangiogeni au fost investigați în contextul MI acut, ICM și NICM. În studiul deschis REGENT, 200 de pacienți cu FEVS de mai puțin de 40% după IM au fost randomizați la BMMNC, celule BM CD34+/CXCR4+ și pentru a controla (fără tratament) într-un mod 2:2:1.49 În general, nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește FEVS, valorile clinice și ale CMR-urilor la punctele finale ale VS. Urmărire de 6 luni. Acest studiu a fost limitat de dezechilibre în LVEF inițială și de urmărire incompletă, analiza CMR pereche fiind disponibilă numai la 117 din 200 de pacienți. Important, numărul mediu de celule injectate în grupul CD34+/CXCR4+ a fost de 1,9 x 106. Acest lucru nu este diferit de conținutul de celule CD34+/CD133+ din produsul celular administrat în studiile care au folosit BMMNC neselectate. Întrebarea apare în mod natural dacă un număr mai mare de celule proangiogenice ar fi benefic. Acest lucru a fost investigat într-un studiu mic în care 31 de pacienți care s-au prezentat cu STEMI au fost randomizați la terapie cu celule CD34+ sau control (fără tratament).50 În grupul de terapie celulară, pacienții au primit trei doze crescătoare de 5, 10 și 15 x 106 celule (5 sau 6 pacienți per cohortă). Deși la 6 luni de urmărire nu a existat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește funcția VS, a fost observată o tendință pozitivă în favoarea cohortelor > 10 milioane; în plus, perfuzia îmbunătățită a fost corelată cu cantitatea și mobilitatea celulelor CD34+ perfuzate. Studiul dublu-orb ENACT-AMI de fază II (NCT00936819) recrutează 100 de pacienți cu STEMI moderate până la mari și îi repartizează în 3 grupuri, inclusiv administrarea intracoronară de placebo, EPC autologe derivate din sânge (20 x 106) sau EPC autologe transfectate cu nitric endooxidilază umană (20) pentru a investiga efectele terapiei celulare în monoterapie sau în combinație cu terapia genică asupra funcției miocardice la pacienții cu IM.

În rezumat, așa cum este cazul BMMNCs, efectele celulelor CD34+ și ale celulelor CD133+ la pacienții cu IM acut sunt neclare; vor fi necesare studii suplimentare pentru a evalua această problemă.

Celule stromale mezenchimale

MSC-urile sunt o populație de celule de origine mezodermică care există în aproape toate organele și țesuturile conjunctive postnatale, inclusiv BM, țesutul adipos și inima.51 Ele dau naștere celulelor stromale precum fibroblastele și altor celule de origine mezodermală, cum ar fi cele găsite în oase, cartilaj și țesutul adipos. Ele au fost studiate cel mai amănunțit în BM, unde constituie o populație nehematopoietică rară.

MSC-urile sunt din ce în ce mai utilizate în studiile clinice de terapie cu celule stem datorită caracteristicilor lor favorabile, inclusiv caracteristicilor stemness in vitro, ușurința de izolare și expansiune ex vivo și un profil imunoprivilegiat favorabil52; această din urmă caracteristică a fost exploatată în special în studiile asupra celulelor stem la pacienții cu IM acut. Se presupune că MSC-urile sunt hipoimunogene și imunomodulatoare și, prin urmare, capabile să evite sau chiar să suprime sistemul imunitar. Ele au fost utilizate în mod alogen în modele preclinice și studii clinice fără răspuns imun apreciabil.53 Acest comportament este parțial din cauza lipsei de expresie a structurilor de suprafață implicate în imunogenitate, inclusiv molecule MHC clasa II și molecule costimulatoare pentru inducerea celulelor T, cum ar fi CD40, ligand CD40 și moleculele B7886 CD80. În plus, MSC-urile sunt capabile să suprime răspunsul imun prin interacțiuni directe celulă-celulă și eliberarea de factori solubili care inhibă proliferarea, maturarea și funcționarea diferitelor celule imune. Ca o consecință a acestor proprietăți, utilizarea MSC-urilor alogene nu necesită imunosupresie concomitentă53, iar celulele pot fi utilizate „de la raft”, ceea ce este deosebit de potrivit pentru IM acut. În plus, din cauza efectelor adverse ale comorbidităților asupra funcției celulelor stem, obținerea de celule de la un donator tânăr sănătos se poate traduce într-un produs mai eficient.

O serie de studii preclinice promițătoare au deschis calea pentru utilizarea MSC-urilor în studiile de terapie cu celule cardiace.52 Clinic, MSC-urile au fost utilizate în principal în cardiomiopatia cronică, dar câteva studii le-au investigat și în IM acut. Într-un studiu multicentric de fază I randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu escaladare a dozei, un total de 53 de pacienți cu primul IM acut au fost randomizați într-o manieră 2:1 la diferite doze de HMSC alogene sau placebo.54 Atât grupul de tratament, cât și grupul placebo au prezentat o îmbunătățire semnificativă statistic a FEVS, comparativ cu ecografie de bază de 6 luni (fără ecografie) diferenta dintre cele doua grupuri. Cu toate acestea, substudiul CMR pe 34 de pacienți a arătat că tratamentul cu MSC a condus la o îmbunătățire semnificativă a FEVS și remodelare inversă în comparație cu placebo.54 Este planificat un studiu de fază II cu MSC alogene derivate din BM la pacienții care prezintă IM fără denivelarea ST (NSTEMI) (NCT02277613).

Deși BM este cea mai comună sursă de MSC, aceste celule sunt, de asemenea, obținute din alte țesuturi, în special din țesutul adipos. În țesutul adipos, MSC-urile sunt localizate în nișe perivasculare; fracțiunea vasculară stromală derivată din adipos este îmbogățită în MSC-uri de 2500 de ori în comparație cu BMMNC-uri proaspăt izolate din BM. Datorită abundenței și disponibilității țesutului adipos prin liposucție, MSC-urile pot fi recoltate cu ușurință în număr suficient de mare pentru administrare acută după STEMI, fără a fi nevoie de expansiune ex vivo; o medie de 20 până la 40 de milioane de MSC pot fi izolate și preparate în decurs de 2 ore după liposucție din doar 200 g de lipoaspirat.55 Aceste proprietăți fac MSC-urile derivate din adipos atractive pentru utilizare la pacienții cu STEMI. Studiul APOLLO a fost un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a investigat siguranța și fezabilitatea MSC-urilor derivate din adipos intracoronari în STEMI. Paisprezece pacienți cu STEMI anterior au fost randomizați 3:1 pentru a primi fie 20 de milioane de celule (n = 10) fie placebo. A existat o tendință de îmbunătățire a FEVS conform analizei CMR, cu o creștere

de 4,6% în grupul tratat de la momentul inițial la 6 luni (P = NS), în timp ce în grupul placebo, FEVS sa deteriorat cu 1,7% (P = 0,114 pentru compararea modificărilor FEVS în cele două grupuri). În grupul tratat, a existat, de asemenea, o reducere cu 52% a dimensiunii infarctului față de valoarea inițială (P = 0,002), în timp ce în grupul placebo, dimensiunea infarctului nu a diferit de valoarea inițială. Un studiu de fază II folosind aceste celule este în prezent în curs de desfășurare (NCT01216995). MSC-urile din alte țesuturi, inclusiv os și placentă, au fost, de asemenea, studiate în cadrul preclinic.

În cele din urmă, metoda pentru izolarea MSC-urilor din aspiratul BM continuă să evolueze. Metoda tradițională are ca rezultat o populație oarecum eterogenă de celule imature și mature, cu potențial mixt.53-51 Pentru a depăși această limitare, s-au făcut încercări de a izola o populație de celule mai omogenă și mai primitivă. S-a demonstrat că izolarea imunomagnetică a celulelor pe baza markerilor de suprafață celulară, cum ar fi antigenul precursor stromal-1 (STRO-1) și fosfataza alcalină nespecifică de țesut (STRO-3), are ca rezultat un subset de MSC-uri care prezintă caracteristici de stemness îmbunătățite, cum ar fi clonogenitatea, capacitatea de proliferare și capacitatea de diferențiere superioară a trilineajului și a capacității de diferențiere cardio-protectivă superioară. în comparație cu MSC-urile plastice aderente.56,57 După încurajarea studiilor preclinice pe modele animale mari,58 MSC-urile selectate STRO-3 sunt testate într-un RCT de fază II, controlat cu placebo, studiul AMICI în curs (NCT01781390), care randomizează 225 de pacienți cu STEMI anterior. O altă abordare pentru a ajunge la o populație de celule mai puternică este tratarea celulelor cu un cocktail de factori de creștere și citokine pentru a le „prima” spre cardiopoieză, un proces numit ghidare de descendență.59 Până acum, aceste MSC orientate cardiogen au fost investigate clinic în contextul ICM, dar nu MI acut; studiile de faza II sunt în derulare.59

În rezumat, MSC-urile sunt o populație de celule promițătoare pentru terapia cardiovasculară. Avantajele includ ușurința de procurare și extindere, posibilitatea tratamentului alogenic și încurajarea rezultatelor preclinice și clinice. Utilizarea lor în stabilirea infarctului miocardic acut este investigată în studii în curs, care, împreună cu studiile efectuate în contextul cardiomiopatiei ischemice, ar trebui să arunce o lumină suplimentară asupra potențialului terapeutic al acestor celule.

RUTE DE LIVRARE CELULA

Metodele utilizate pentru livrarea celulelor sunt de o importanță imensă pentru orice terapie celulară clinică de succes. Considerațiile importante în alegerea unei metode de livrare a celulelor includ siguranța administrării celulelor, reținerea celulelor, uniformitatea distribuției celulare și eficiența grefei în cicatrici.

miocard (Tabelul 22-2). Celulele pot fi administrate sistematic pe cale intravenoasă sau local. Administrarea locală se poate face prin perfuzie intracoronară, injecție transendocardică percutanată sau injecție transepicardică în momentul operației de bypass (Figura 22-4). O altă metodă mai puțin obișnuită de livrare include plasarea chirurgicală a foilor de celule fabricate in vitro, dintre care unele sunt impregnate cu citokine și factori de

creștere pentru a îmbunătăți supraviețuirea și/sau diferențierea. Până acum, toate rutele de livrare s-au dovedit a fi sigure, dar aceste rute de livrare au fost, de asemenea, afectate de retenție și supraviețuire slabă a celulelor. Identificarea metodei optime de livrare a celulelor care poate asigura retenția și supraviețuirea acceptabile a celulelor este una dintre provocările majore actuale în terapia celulară. Această problemă a fost în centrul atenției în comunitatea bioingineriei. Mai multe tipuri de schele injectabile au fost testate pentru a îmbunătăți retenția celulară, supraviețuirea și integrarea funcțională60; cu toate acestea, aceste schele nu sunt încă pregătite pentru testarea clinică și vor necesita cercetări suplimentare.

Livrare intravenoasă

Livrarea intravenoasă a celulelor stem este deosebit de atrăgătoare datorită ușurinței administrării. Problema majoră este că celulele devin prinse în microcirculația pulmonară, iar o parte neglijabilă a celulelor se află în inimă. Studiile preclinice au arătat că localizarea cardiacă a celulelor stem injectate intravenos este aproape de zero. Până în prezent, doar un singur studiu clinic a administrat celule (MSC) intravenos54 (raționamentul a fost că MSC-urile, în virtutea dimensiunii lor, pot provoca obstrucție microcirculatorii dacă sunt administrate intracoronar). În mod surprinzător, rezultatele acestui studiu au fost încurajatoare și este în curs de desfășurare un studiu de fază II (NCT00877903) cu MSC administrate intravenos.

După cum am menționat anterior; studiile observaționale au indicat că mobilizarea EPC și a celulelor CD34+ după IM acut este corelată cu îmbunătățirea funcției și remodelarea VS, susținând ipoteza că inducerea sistemică a celulelor progenitoare circulante după IM acut poate fi asociată cu rezultate favorabile48. la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) sau placebo.61 Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește FEVS nici la 6 luni, nici la 3 ani. Într-o comparație directă a G-CSF sistemic (intravenos) versus placebo la 86 de pacienți cu FEVS mai mică de 45% după STEMI anterior62, terapia cu G-CSF a fost asociată cu o FEVS semnificativ mai mică comparativ cu placebo la 6 luni. Cu toate acestea, într-o meta-analiză a 14 studii randomizate de G-CSF versus placebo (N = 566), nu a existat nicio diferență în ceea ce privește FEVS sau rezultatele clinice, chiar și în subgrupul de pacienți cu FEVS inițială mai mică de 45%. În rezumat, dovezile actuale sugerează că mobilizarea celulelor stem și/sau progenitoare cu G-CSF nu este o modalitate eficientă pentru terapia celulară.

Livrare intracoronariană

Cea mai comună cale de livrare pentru terapia celulară în studiile preclinice și clinice ale IM acut este calea intracoronară. Acest lucru este valabil mai ales pentru celulele BM; în aproape toate studiile, aceste celule au fost administrate intracoronar. Dimpotrivă, CSM-urile au fost administrate în mare parte prin injecție transendocardică, deși unele studii sunt în curs de desfășurare cu administrarea intracoronară a CSM (de exemplu, RELIEFNCT01652209). Avantajele căii intracoronariane includ selectivitatea în raport cu regiunea infarctului, disponibilitatea mai multă a celulelor în regiunea țintă, simplitatea

procedurii țintă, mai multă disponibilitate în zona infarctului. practic fiecare spital, timp relativ scurt de procedură, invazivitate minimă și cost scăzut (vezi Tabelul 22-2). Siguranța perfuziei intracoronare a celulelor BM (până la 300 milioane) și a celulelor derivate cardiace (până la 25 milioane) a fost demonstrată în mod repetat. În schimb, există încă preocupări importante privind siguranța cu injectarea intracoronară a MSC. Folosind un model ovin, Grieve și colegii săi au demonstrat că administrarea intracoronară a 25 de milioane de MSC este sigură, dar că administrarea a 75 de milioane de celule a fost asociată cu dovezi biochimice și histologice ale MI. 3,3 gm și, respectiv, 8,6 ± 1,8 g. La 7 până la 10 gm, diametrul capilar luminal tipic este mai mic decât MSC-urile de dimensiune medie, expunând probabil constatările din studiile menționate mai sus.

O altă problemă importantă care ține de calea intracoronară este dacă se utilizează tehnica stop-flow (umflarea balonului) în momentul perfuziei. Motivul pentru umflarea balonului este că oprirea fluxului coronarian poate facilita marginalizarea celulelor injectate și migrarea lor prin endoteliu în țesutul adiacent. De obicei, un balon cateter este umflat timp de 2 până la 3 minute în timp ce celulele sunt perfuzate prin lumenul central al cateterului; acest proces se repetă de obicei de mai multe ori. Deși majoritatea studiilor clinice efectuate până în prezent au folosit tehnica stop-flow, această metodă implică riscul de disecție coronariană. Seriozitatea acestei complicații (în special în segmentele coronariene nestentate) justifică studii care vizează determinarea necesității de umflare a balonului. Am abordat recent această întrebare într-un model de infarct cronic la porc și am constatat că nu există nicio diferență între umflarea balonului și nicio umflare a balonului în ceea ce privește retenția celulară la 24 de ore. Această constatare are implicații importante în ceea ce privește scăderea riscului de complicații în studiile clinice în care terapia celulară este administrată prin perfuzie intracoronară.

Injecție intramiocardică

Injectarea intramiocardică directă poate fi efectuată fie prin abord transepicardic în timpul toracotomiei, fie pe cale transendocardică prin cateterism cardiac stâng. Pentru a efectua injecția transendocardică, se folosește un cateter special de cartografiere VS pentru a genera o hartă electromecanică tridimensională a VS prin înregistrarea semnalelor electrice de la suprafața endocardică (Figura 22-e2); scopul este de a discerne miocardul viabil din țesutul cicatricial pe baza tensiunilor de suprafață unipolare. Injectarea celulelor la marginea cicatricii este apoi efectuată folosind cateterul de injecție, care este echipat cu un ac retractabil proeminent la vârf. Avantajul injectării intramiocardice este că evită nevoia de semnale de homing, deoarece celulele sunt livrate direct la miocardul țintă acolo unde sunt necesare. Deși uzura celulară timpurie este încă considerabilă, studiile preclinice au arătat că injecția directă este superioară administrării intravenoase și intracoronare în ceea ce privește retenția celulară. Dezavantajele includ durata mai lungă a procedurii, costul mai mare, o curbă abruptă de învățare a operatorului, lipsa de familiaritate din partea cardiologilor intervenționali (în cazurile de injecție percutanată) și riscul de perforare a miocardului, în special în cazul țesuturilor friabile proaspăt infarctate la pacienții cu IM acut (vezi Tabelul 22-2). În consecință, injecția intramiocardică a fost utilizată mai ales în

contextul cardiomiopatiei, deși injectarea în miocardul peri-infarct a fost efectuată atât în studiile preclinice, cât și în cele clinice ale MI.23,65.

Nu a existat niciodată o comparație clinică directă a injecției intracoronariane versus intramiocardice în cazul IM acut. Două studii au comparat aceste metode de administrare la pacienții cu IC, dar au raportat rezultate diferite.66-67

În rezumat, datele experimentale privind retenția celulelor miocardice cu diferite căi de livrare nu sunt în întregime consistente și pot varia în funcție de tipul de celulă utilizat. Preponderența dovezilor indică faptul că retenția celulară pe termen scurt este mai mare după injectarea transendocardică, mai degrabă decât după perfuzia intracoronară. În studiile clinice efectuate anterior, BM și celulele derivate din sângele periferic (cu excepția MSC) au fost administrate mai ales pe cale intracoronară. În cazul IM acut, celulele BM au fost de obicei injectate în artera coronară asociată infarctului. În schimb, MSC-urile au fost eliberate în principal prin injecție transendocardică.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL TERAPIEI CELULARE

Mecanismele responsabile pentru efectele benefice ale celulelor stem și/sau progenitoare adulte în studiile preclinice și clinice rămân neclare și au fost o chestiune de multe dezbateri și controverse. Au fost propuse trei mecanisme principale: (1) diferențierea transplantului

FIGURA 22-e2 Hărți de tensiune unipolară și scurtare liniară locală (LLS) cu hărțile polare cantitative bidimensionale corespunzătoare. (A) Tensiunea unipolară tridimensională generată de NOGA și (B) hărți LLS și hărțile polare bidimensionale corespunzătoare (C și D). Roșul indică valorile tensiunii unipolare în mod normal scăzute la baza inimii (zona valvei mitrale) cu pierderea concomitentă a activității electrice la nivelul regiunilor septale bazale și anterioare și akinezie în întregul perete septal și akinezie parțială în peretele anterior. Albastrul indică un semnal de tensiune normal (miocard normal), în timp ce verde și galben indică scăderea viabilității și mișcarea peretelui în zona de graniță a infarctului. Discrepanța evidentă între miocardul viabil și tulburarea severă a mișcării peretelui în zonele anteroseptale sugerează prezența miocardului hibernant. Punctele brune reprezintă locațiile injecțiilor intramiocardice ghidate de NOGA în zona de frontieră a infarctului, în zonele septale diafragmale. RAO, oblic anterior drept. (Din Gydngydsi M, Dib N: Diagnostic and prognostic value of 3D NOGA mapping in ischemic heart disease. Nat Rev Cardiol 8:393-404, 2011; Figura 1.)

Terapia cu celule stem la pacientii cu infarct miocardic

celule în cardiomiocite noi; (2) diferențierea celulelor transplantate în vase noi; și (3) efectul paracrin (Figura 22-5). S-a considerat inițial că primele două mecanisme țin cont de acțiunile terapeutice ale terapiei celulare, dar acum este clar că contribuția diferențierii celulelor stem la îmbunătățirea funcției cardiace observată în studiile preclinice și clinice este neglijabilă. Rapoartele anterioare privind (trans)diferențierea celulelor BM și a MSC-urilor în cardiomiocite mature nu au fost coroborate.3 Cele mai multe studii care susțin formarea de noi cardiomiocite din celulele transplantate au raportat doar fenotipuri imature. În cazul celulelor BM, unele studii au sugerat că fuziunea acestor celule cu cardiomiocite rezidente ar putea explica efectele lor benefice, dar nici acest lucru nu a fost coroborat. Un argument general împotriva diferențierii celulelor transplantate ca mecanism

de îmbunătățire este acela că retenția celulelor transplantate (indiferent de natura lor) în inima primitoare este extrem de slabă, astfel încât numărul de celule rămase, chiar dacă toate (trans) diferențiate în cardiomiocite, nu ar fi suficient pentru a explica efectele benefice observate68. celule, inclusiv MSC și EPC,69 și s-a propus că formarea de noi vase poate duce la salvarea cardiomiocitelor în regiunea cu risc. Deși este posibil ca acest fenomen să explice unele dintre efectele benefice ale terapiei pe bază de celule, este dificil de imaginat cum ar putea fi un mecanism major la pacienții cu boală cardiacă ischemică care au suferit revascularizare coronariană cu succes și au miocard puțin sau deloc hibernant.

Datorită acestor fapte, paradigma s-a mutat de la mecanismele menționate mai sus la teoria paracrină, care postulează că cea mai mare parte a îmbunătățirii după livrarea celulelor este obținută prin semnale (citokine, chemokine, factori de creștere, exozomi, microparticule și așa mai departe) care sunt eliberate în mod paracrin de către celulele transplantate adiacente și modifică matricea inimii receptoare. Aceste semnale paracrine pot promova o serie de procese de restaurare, inclusiv activarea CPC endogene (care are ca rezultat regenerarea miocitelor), neovascularizarea, inhibarea apoptozei, inhibarea hipertrofiei și modificări favorabile ale matricei extracelulare.3

În sprijinul teoriei paracrine, un studiu realizat de Tang și colegii sai a constatat că CPC-urile exogene au crescut miocardul viabil în regiunea de risc, au redus dimensiunea infarctului și au îmbunătățit performanța VS într-un model de ICM de șobolan, în ciuda faptului că celulele transplantate aproape dispăruseră din inima primitoare. regiunile infarctate și neinfarctate.70 Activarea CPC endogene a fost, de asemenea, demonstrată după transferul adoptiv de MSC într-un model porcin de IM acut, în care injectarea intramiocardică de MSC a dus la o creștere de 20 de ori a CPC-urilor endogene c-kit+ la animalele tratate cu MSC comparativ cu martorii.71 De exemplu, s-a demonstrat că MSC-urile reduc apoptoza în modelele de MI acut.72 În cele din urmă, factorii paracrini eliberați de celulele stem transplantate pot modifica matricea extracelulară și pot influența remodelarea VS postinfarct într-o manieră favorabilă. După cum sa menționat anterior, s-a demonstrat că MSC-urile reduc fibroza și masa cicatricelor, pe lângă creșterea masei viabile, într-un număr de studii clinice. Un efect similar a fost demonstrat și cu BMMNC, deși inconsecvent. Mecanismul care stă la baza acestui efect este probabil complex și poate include exprimarea diminuată a citokinelor proinflamatorii (de exemplu, factorul de necroză tumorală-a și interleukinele-1a și -6) și modificarea metaloproteinazelor matriceale care sunt strâns implicate în reglarea remodelării LV.72

PROVOCĂRI NERESULTATE ÎN TRADUCEREA DE REUSĂ A TERAPIEI CELULARE ȘI A DIRECȚILOR DE VIITOR

O cantitate enormă de lucrări de bază, preclinice și clinice legate de terapia celulară a fost efectuată în ultimii 15 ani, inclusiv peste 100 de studii clinice. RCT de fază III sunt deja în curs de desfășurare folosind BMMNC în MI acut și MSC în cardiomiopatie. Până acum, siguranța terapiei celulare a fost bine stabilită în diferite tipuri de celule, doze și căi de administrare. Cu toate acestea, rămân multe probleme nerezolvate la care trebuie să se răspundă înainte ca terapia celulară să poată fi aplicată în practica clinică. Printre cele mai

importante probleme nerezolvate se numără următoarele (Tabelul 22-3). Care este cel mai eficient tip de celule? Care este doza optimă sau intervalul de doze? În cazul IM acut, când este momentul optim pentru administrarea celulelor? Este terapia celulară combinată superioară terapiei cu celule unice? Sunt administrările repetate de celule superioare administrării unice? Care este cea mai potrivită cale de administrare?

Tipul celulei

Puține studii au încercat să compare diferite tipuri de celule.3 Astfel de experimente sunt complicate chiar și la nivel preclinic, deoarece înainte de a încerca o comparație între două tipuri de celule diferite, doza optimă de celule pentru fiecare tip de celulă trebuie mai întâi definită printr-un studiu de escaladare a dozei; simpla comparare a unei doze arbitrare a unui tip de celulă cu alta nu ar fi suficientă. La nivel preclinic, există dovezi că combinația a două tipuri de celule poate fi superioară terapiei cu o singură celulă. Într-un studiu de dovadă a conceptului care a combinat MSC-uri umane și CPC-uri c-kit+ într-un model de infarct miocardic porcine, terapia combinată a dus la o reducere mai mare a dimensiunii cicatricii și la o grefare de șapte ori mai mare a celulelor stem în comparație cu oricare dintre aceste tipuri de celule singure.73

Doza celulară

Ar trebui efectuate studii de creștere a dozei pentru fiecare tip de celulă care este testat pentru traducere clinică. Puține studii au încercat să abordeze această întrebare, iar acest lucru s-a făcut în mare parte la nivel preclinic. Rezultatele au fost adesea incongruente între studii diferite sau între studiile preclinice și cele clinice.3 Într-un studiu clinic al MSC-urilor alogene în contextul IM acut, nu a fost raportată nicio diferență între diferite doze54; este planificat un studiu mai amplu (NCT00877903). În ceea ce privește BMMNC-urile în IM acut, există o lipsă evidentă de date, deși, în mod realist, munca clinică ulterioară asupra BMMNC-urilor va depinde de rezultatul studiului BAMI (adică, un rezultat negativ al studiului BAMI ar face probabil ca BMMNC-urile să fie depășite în studiile de regenerare cardiacă). O altă problemă neexploratată este dacă administrarea de mai multe doze de celule ar putea fi avantajoasă, spre deosebire de o singură doză de celule. Procesul RELIEF (NCT01652209) în curs de desfășurare încearcă să o facă

TABELUL 22-3 Provocări în curs și oportunități viitoare pentru terapia celulară după infarctul miocardic acut

să evalueze efectul dozelor unice versus duble de MSC autologe la pacienții cu IM acut și FEVS mai mică de 45%.

Retenția celulară

Retenția slabă a celulelor a afectat terapia pe bază de celule, indiferent de tipul de celulă folosit și probabil limitează beneficiile terapiei.74,75 Prin urmare, pentru a optimiza

beneficiile terapeutice, este imperativ să se implementeze strategii care să îmbunătățească homingul, supraviețuirea și grefarea celulelor în mediul ostil infarct și/sau ischemic. Mai multe abordări sunt în curs de investigare, inclusiv pretratarea ex vivo a celulelor (modificări genetice; precondiționare fizică sau farmacologică), abordări de inginerie tisulară, cum ar fi plasturi cardiaci (adică foi de țesut miocardic proiectate in vitro) și schele injectabile, care limitează remodelarea adversă sau acționează ca vehicule pentru a susține și alte schele pentru furnizarea de celule. impregnat cu citokine și factori de creștere pentru a promova supraviețuirea celulară, grefarea și diferențierea și pentru a activa grupul de progenitori endogeni.

Momentul terapiei celulare

O întrebare importantă, dar fără răspuns, în terapia celulară pentru boala cardiacă ischemică este momentul tratamentului; adică dacă pacienții trebuie tratați în cadrul MI acut (și cât de curând după IM) sau cardiomiopatie ischemică cronică. Există considerații teoretice în sprijinul diferitelor abordări. S-a sugerat că semnalele de homing mai puternice prezente după MI acut facilitează grefarea celulelor și atrag celulele injectate către miocardul lezat. MI acut produce o reacție inflamatorie globală asociată cu producția locală crescută de chemoatractanți, inclusiv SDF-1 și G-CSF în miocardul ischemic, și semnale neuronale și umorale care promovează ieșirea celulelor stem și/sau progenitoare din BM.48 Acum se apreciază că celulele stem hematopoietice, EPC, celulele pluripogene și MSC foarte mici. celulele asemănătoare embrionului sunt mobilizate rapid în sânge în contextul MI acut, deși contribuția acestor celule la repararea miocardică este neclară. În acest context, administrarea de celule exogene poate fi eficientă prin valorificarea chimioatractanților și citokinelor și/sau a factorilor de creștere asociați cu MI acut. În contrast, s-a susținut că miocardul infarct acut constituie un mediu ostil pentru celulele transplantate și afectează negativ supraviețuirea acestora. După cum sa menționat anterior, o analiză de subgrup din studiul REPAIR-AMI a sugerat că tratamentul ar trebui amânat până la 5 zile de la debutul IM acut pentru ca celulele să fie eficiente27; cu toate acestea, studiile ulterioare în care celulele au fost administrate 5 zile sau mai târziu nu au găsit niciun efect (vezi Tabelul 22-3).

Puncte finale de încercare

Pe lângă întrebările fundamentale precedente, există și alte probleme care necesită atenție. De exemplu, până acum, FEVS a fost obiectivul surogat de elecție în studiile de fază I și II de terapie pe bază de celule. Deși un studiu capabil să detecteze îmbunătățirea rezultatelor clinice dure va fi în cele din urmă necesar pentru traducerea clinică a oricărei terapii bazate pe celule, adecvarea FEVS ca rezultat surogat de elecție în studiile de fază I și II a fost pusă la îndoială. O cantitate semnificativă de remodelare inversă a VS a fost observată în studiile clinice și preclinice de terapie celulară care, deși semnificativă din punct de vedere clinic, poate să nu fie suficient de mare pentru a fi reflectată în FEVS77. Astfel, pare adecvat să se utilizeze indici ai funcției regionale și remodelării VS (inclusiv volumul VS, dimensiunea și masa cicatricii și analiza deformarii) în plus față de parametrii funcției globale, cum ar fi FEVS. CMR, cu capabilitățile sale unice de a cuantifica toți parametrii anteriori, este cel mai

potrivit pentru acest scop și a devenit tehnica standard utilizată în studiile clinice de terapie pe bază de celule care nu sunt alimentate pentru obiectivele clinice (vezi Capitolul 33).

REZUMAT

Cu doar câțiva ani în urmă, simpla sugestie că o terapie ar putea regenera țesutul miocardic ar fi fost considerată știință ficțiune. În ciuda numeroaselor probleme mecanice, fiziopatologice și practice nerezolvate, este important să păstrăm o perspectivă istorică și să ne amintim că s-au făcut progrese extraordinare într-un timp relativ scurt. Ceea ce știm după 15 ani de cercetare asupra terapiei celulare în infarctul miocardic acut este următorul: (1) la nivel preclinic, mai multe tipuri de celule au fost eficiente în mod constant în îmbunătățirea funcției VS și remodelarea într-o varietate de modele experimentale de cardiomiopatie post-IM; (2) toate studiile clinice la pacienții cu IM acut au constatat că terapia celulară este sigură; și (3) unele studii au sugerat că terapia celulară este benefică, în timp ce alte studii nu au sugerat. Motivul (motivele) acestei discrepanțe este necunoscut; cu toate acestea, discrepanța nu este surprinzătoare având în vedere următoarele: (1) multe studii clinice efectuate până acum au fost mici și slabe, iar unele nu au fost bine concepute; (2) terapia celulară este un tratament nou și încă nu știm cum să o folosim cel mai bine; în mod specific, nu cunoaștem tipul (tipurile) de celule optime, doza, calea, momentul și frecvența administrării; și (3) spre deosebire de terapiile farmacologice, calitatea produsului celular este foarte variabilă de la un laborator la altul, deoarece acestea sunt afectate de o multitudine de condiții (cunoscute și necunoscute) utilizate în timpul izolării și expansiunii celulare. Având în vedere lipsa noastră de cunoștințe cu privire la utilizarea terapiei celulare, este remarcabil faptul că au fost observate efecte benefice în unele studii clinice. Pare rezonabil să presupunem că o mai bună înțelegere a problemelor precedente poate spori eficacitatea terapiei celulare. Incertitudinea actuală nu va fi rezolvată prin predarea nihilismului terapeutic; aceasta va fi rezolvată doar prin efectuarea de RCT riguroase, la scară largă, concepute rațional, pentru a determina în mod concludent dacă terapia celulară este eficientă la pacienții cu IM acut.

MULȚUMIRI

Această lucrare a fost susținută parțial de granturile NIH P01 HL-78825 și UM1 HL-113530 (CCTRN).

Referințe clasice

Beltrami AP și colab.: Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente și susțin regenerarea miocardică, Cell 114:763-776, 2003.

Menasche P, și colab.: Myoblast transplantation for heart failure, Lancet 357:279-280, 2001.

Perin EC, et al.: Transendocardial, autologe transplant de celule de măduvă osoasă pentru insuficiență cardiacă ischemică cronică severă, Circulation 107:2294-2302, 2003.

Quaini F, și colab.: Chimerism of the transplanted heart, NEngl J Med 346:5-15, 2002.

Taylor DA, și colab.: Regenerarea miocardului funcțional: performanță îmbunătățită după transplantul de mioblast scheletic, Nature Medicine 4:333-929, 1998.

Referințe

LoughranJH, și colab.: Celulele stem cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: descoperire, traducere și investigație clinică, Current Atherosclerosis Reports 14:491-503, 2012.

Psaltis PJ, et al.: O actualizare a terapiilor cu celule stem pentru sindromul coronarian acut, Current Cardiology Reports 16:526, 2014.

Sanganalmath SK, Bolli R: Terapia celulară pentru insuficiența cardiacă: o privire de ansamblu cuprinzătoare a studiilor experimentale și clinice, provocările actuale și direcțiile viitoare, Circulation Research 113: 810-834, 2013.

Taylor DA, și colab.: Regenerarea miocardului funcțional: performanță îmbunătățită după transplantul de mioblast scheletic, Naure Medicine 4:929-933, 1998.

Menasche P, și colab.: Myoblast transplantation for heart failure, Lancet 357:279-280, 2001.

Senyo SE, și colab.: Reînnoirea inimii de mamifere prin cardiomiocite preexistente, Nature 493:433-436, 2013.

Bergmann O, și colab.: Evidence for cardiomyocyte renewal in humans, Science (New York, NY) 324:98-102, 2009.

Mozaffarian D, et al.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-actualizare 2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, Circulation 131: e29-e322, 2015.

Heidenreich PA, și colab.: Prognoza viitorului bolilor cardiovasculare în Statele Unite: o declarație de politică de la American Heart Association, Circulation 123:933-944, 2011.

Burridge PW, et al.: Producția de cardiomiocite de novo: diferențierea celulelor stem pluripotente umane și reprogramarea directă, Cell Stem Cell 10:16-28, 2012.

ShibaY și colab.: Cardiomiocitele umane derivate din celule ES cuplează electric și suprimă aritmiile în inimile rănite, Nature 489:322-325, 2012.

Chong JJ și colab.: Cardiomiocitele derivate din celule stem embrionare umane regenerează inimile de primate non-umane, Nature 510:273-277, 2014.

Anderson ME, et al.: Miocitele cardiace derivate din celule stem embrionare nu sunt pregătite pentru studiile pe oameni, Circulation Research 115:335-338, 2014.

Barad L, și colab.: Celulele stem embrionare umane vs celulele stem pluripotente induse umane pentru repararea cardiacă, Canadian Journal of Cardiology 30:1279-1287, 2014.

Takahashi K, Yamanaka S: Inducerea celulelor stem pluripotente din culturi de fibroblaste embrionare și adulte de șoarece prin factori definiți, Cell 126:663-676, 2006.

Liang P, și colab.: Screeningul medicamentelor folosind o bibliotecă de cardiomiocite derivate din celule stem pluripotente induse de om dezvăluie modele de cardiotoxicitate specifice bolii, Circulation 127:1677-1691, 2013.

Zhang J, și colab.: Cardiomiocite funcționale derivate din celule stem pluripotente induse de om, Circulation Research 104:e30-e41, 2009.

Mauritz C și colab.: Celulele progenitoare Flk-1 derivate de celule stem pluripotente induse (iPSC) grefează, diferențiază și îmbunătățesc funcția cardiacă într-un model de șoarece de infarct miocardic acut, European Heart Journal 32:2634-2641, 2011.

Ye L, și colab.: Repararea cardiacă într-un model porcin de infarct miocardic acut cu celule cardiovasculare derivate din celule stem pluripotente induse umane, Cell Stem Cell 15:750-761, 2014.

Okano H, și colab.: Pași către terapia celulară sigură folosind celule stem pluripotente induse, Circulation Research 112:523-533, 2013.

Burridge PW, și colab.: Generație definită chimic de cardiomiocite umane, Nature Methods 11:855-860, 2014.

Qian L, Srivastava D: Reprogramarea cardiacă directă: de la biologia dezvoltării la regenerarea cardiacă, Circulation Research 113:915-921, 2013.

Krause K, Jaquet K, Schneider C și colab.: Injecție percutanată cu celule stem intramiocardice la pacienții cu infarct miocardic acut: studiu primul la om, Heart 95:1145-1152, 2009.

Assmus B, et al.: Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarct (TOPCARE-AMI), Circulation 106:3009-3017, 2002.

Wollert KC, şi colab. Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase autologe după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet 364:141-148, 2004.

Meyer GP și colab.: Transfer intracoronar de celule ale măduvei osoase după infarctul miocardic: urmărire pe 5 ani din studiul randomizat-controlat BOOST, European Heart Journal 30:2978-2984, 2009.

SchachingerV, și colab.: Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut, New England Journal of Medicine 355:1210-1221, 2006.

Assmus B, et al.: Rezultatul clinic la 2 ani după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut, Circulation Heart Failure 3:89-96, 2010.

Assmus B, et al.: Rezultatul clinic pe termen lung după aplicarea intracoronară a celulelor mononucleare derivate din măduva osoasă pentru infarctul miocardic acut: capacitatea de migrare a celulelor administrate determină supraviețuirea fără evenimente, European Heart Journal 35:1275-1283, 2014.

Rolf A și colab.: Hipertrofia maladaptativă după infarctul miocardic acut efectul pozitiv al terapiei cu celule stem derivate din măduva osoasă asupra remodelării regionale măsurată prin RMN cardiac, Clinical Research Cardiology 100:983-992, 2011.

Beitnes JO, et al.: Rezultate pe termen lung după injectarea intracoronară a celulelor autologe de măduvă osoasă mononucleară în infarctul miocardic acut: studiul randomizat, controlat ASTAMI, Heart 95:1983-1989, 2009.

Hirsch A, și colab.: Infuzia intracoronară de celule mononucleare din măduva osoasă sau din sângele periferic în comparație cu terapia standard la pacienții după infarct miocardic acut tratați prin intervenție coronariană percutanată primară: rezultate ale studiului HEBE controlat randomizat, European Heart Journal 32:1736-1747, 2011.

Delewi R, și colab.: Rezultatul pe termen lung după perfuzia de măduvă osoasă mononucleară sau de celule sanguine periferice după infarctul miocardic, Heart 101:363-368, 2015.

Traverse JH, și colab.: Efectul utilizării și calendarului eliberării celulelor mononucleare din măduva osoasă asupra funcției ventriculare stângi după infarct miocardic acut: Studiul randomizat TIME, Jurnalul Asociației Medicale Americane 308:2380-2389, 2012.

Traverse JH și colab.: Efectul eliberării intracoronare a celulelor mononucleare autologe ale măduvei osoase la 2 până la 3 săptămâni după infarctul miocardic acut asupra funcției ventriculare stângi: Studiul randomizat LateTIME, Journal of the American Medical Association 306:2110-2119, 2011.

Simari RD, et al.: Terapia cu celule mononucleare de măduvă osoasă pentru infarctul miocardic acut: o perspectivă din rețeaua de cercetare a terapiei celulare cardiovasculare, Circulation Research 114: 1548-1564, 2014.

Surder D și colab.: Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare derivate din măduva osoasă precoce sau târziu după infarctul miocardic acut: efecte asupra funcției ventriculare stângi globale, Circulation 127: 1968-1979, 2013.

Schutt RC, et al.: Caracteristicile măduvei osoase asociate cu modificări ale dimensiunii infarctului după STEMI: o evaluare a biorepository din studiul CCTRN TIME, Circulation Research 116:99-107, 2015.

Gee AP și colab.: Procesare celulară multicentrică pentru aplicații de medicină regenerativă cardiovasculară: experiența rețelei de cercetare a terapiei celulare cardiovasculare (CCTRN), Cytotherapy 12: 684-691, 2010.

Assmus B, și colab.: Contaminarea cu celule roșii din sânge a produsului celular final afectează eficacitatea terapiei autologe cu celule mononucleare a măduvei osoase, Journal of the American College of Cardiology 55:1385-1394, 2010.

Seeger FH, et al.: Heparina perturbă axa CXCR4/SDF-1 și afectează capacitatea funcțională a celulelor mononucleare derivate din măduva osoasă utilizate pentru repararea cardiovasculară, Circulation Research 111:854-862, 2012.

Delewi R, și colab.: Impactul terapiei cu celule de măduvă osoasă intracoronară asupra funcției ventriculare stângi în contextul infarctului miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză în colaborare, European Heart Journal 35:989-998, 2014.

de Jong R, și colab.: Infuzia de celule stem intracoronare după infarctul miocardic acut: o metaanaliza și o actualizare a studiilor clinice, Circulation Cardiovascular Interventions 7:156-167, 2014.

Traverse JH, Henry TD, Moye LA: Este măsurarea fracției de ejecție a ventriculului stâng punctul final adecvat pentru studiile de terapie celulară? O analiză a efectului administrării de celule stem mononucleare în măduva osoasă asupra fracției de ejecție a ventriculului stâng după infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST atunci când este evaluată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, American Heart Journal 162:671-677, 2011.

Clifford DM, et al.: Tratamentul cu celule stem pentru infarctul miocardic acut, Cochrane Database Systematic Reviews 2:Cd006536, 2012.

Gyongyosi M, și colab.: Meta-Analysis of Cell-based Cardiac StudiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarct based on individual pacient data, C'irculation Research 116:1346-1360, 2015.

Yoder MC: Definirea celulelor progenitoare endoteliale umane, Journal of Thrombosis and Haemostasis 7 (Suppl 1):49-52, 2009.

Wojakowski W, și colab.: Mobilizarea celulelor stem și progenitoare în bolile cardiovasculare, Leukemia 26:23-33, 2012.

Tendera M și colab.: Infuzia intracoronară a celulelor CD34+CXCR4+ selectate derivate din măduva osoasă și a celulelor mononucleare neselectate la pacienții cu STEMI acut și fracțiunea de ejecție ventriculară stângă redusă: rezultate ale regenerării miocardice multicentre randomizate prin perfuzie intracoronară a infarctului miocardic selectat de infarct miocardic (ENT) Trial, European Heart Journal 30:1313-1321, 2009.

Quyyumi AA, și colab.: Infuzia de celule CD34(+) după infarctul miocardic cu supradenivelare a ST este asociată cu o perfuzie îmbunătățită și este dependentă de doză, American Heart Journal 161:98-105, 2011.

Williams AR, Hare JM: Celulele stem mezenchimale: biologie, fiziopatologie, constatări translaționale și implicații terapeutice pentru bolile cardiace, Circulation Research 109:923-940, 2011.

KarantalisV, et al.: Terapia celulară alogenă: o nouă paradigmă în terapie, C'irculation Research 116:12-15, 2015.

Psaltis PJ, Spoon DB, Wong DT: Utilitatea celulelor stromale mezenchimale pentru infarctul miocardic. Tranziția de la bancă la pat, Minerva Cardioangiologica 61:639-663, 2013.

Hare JM, și colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu creșterea dozei de celule stem mezenchimale umane adulte intravenoase (prochimale) după infarct miocardic acut, Journal of the American College of Cardiology 54:2277-2286, 2009.

Houtgraaf JH, et al.: Prima experiență la oameni folosind celule regenerative derivate din țesut adipos în tratamentul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, Journal of the American College of Cardiology 59:539-540, 2012.

Vezi F și colab.: Efectele terapeutice ale celulelor precursoare mezenchimale umane STRO-3-selectate și factorii lor solubili în ischemia miocardică experimentală, Journal of Cellular and Molecular Medicine 15:2117-2129, 2011.

Psaltis PJ și colab.: Îmbogățirea expresiei STRO-1 îmbunătățește activitatea paracrină cardiovasculară a populațiilor de celule mezenchimale derivate din măduva osoasă umane, Journal of Cellular Physiology 223:530-540, 2010.

Houtgraaf JH, et al.: Infuzia intracoronară de celule precursoare mezenchimale alogene direct după infarctul miocardic acut experimental reduce dimensiunea infarctului, abrogă remodelarea adversă și îmbunătățește funcția cardiacă, Circulation Research 113:153-166, 2013.

Bartunek J, și colab.: Terapia cu celule stem cardiopoietice în insuficiența cardiacă: studiul randomizat multicentric C-CURE (Terapia cu celule stem cardiopoietice în insuficiența cardiacă) cu produse biologice specificate în linie, Journal of the American College of Cardiology 61:2329-2338, 2013.

Radisic M, Christman KL: Știința materialelor și ingineria țesuturilor: repararea inimii, Mayo Clinic Proceedings 88:884-898, 2013.

Achilli F și colab.: Tratamentul cu G-CSF pentru STEMI: urmărirea finală de 3 ani a studiului STEM-AMI randomizat controlat cu placebo, Heart 100:574-581, 2014.

Hibbert B, și colab.: Terapia cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite pentru mobilizarea celulelor stem în urma infarctului miocardic al peretelui anterior: studiu randomizat CAPITAL STEM MI. Canadian Medical Association Journal 186:E427-E434, 2014.

Grieve SM și colab.: Obstrucția microvasculară prin livrarea intracoronară a celulelor stem mezenchimale și cuantificarea infarctului miocardic rezultat prin rezonanță magnetică cardiacă, Insuficiența cardiacă de circulație 3:e5-e6, 2010.

Vulliet PR, și colab.: Injectarea arterială intra-coronară a celulelor stromale mezenchimale și microinfarctul la câini, Lancet 363:783-784, 2004.

Gyongyosi M, și colab.: Abordarea combinată de livrare a celulelor stem mononucleare de măduvă osoasă precoce și târziu după infarctul miocardic: studiul prospectiv, randomizat MYSTAR, Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine 6:70-81, 2009.

Mozid A, și colab.: Siguranța și fezabilitatea administrării intramiocardice versus intracoronare a terapiei cu celule autologe în insuficiența cardiacă avansată: studiul pilot REGENERATE-IHD, Medicina regenerativă 9:269-278, 2014.

Vrtovec B, et al.: Comparație a transplantului de celule CD34+ transendocardic și intracoronar la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică, Circulation 128:S42-S49, 2013.

Hong KU, și colab.: c-kit+ Celulele stem cardiace ameliorează disfuncția ventriculară stângă post-infarct miocardic, în ciuda grefei slabe și a retenției neglijabile în inima primitoare, PloS One 9:e96725, 2014.

Cai L, et al.: Colecția IFATS: Celulele stem derivate din țesut adipos uman induc angiogeneza și germinația nervoasă în urma infarctului miocardic, împreună cu conservarea puternică a funcției cardiace, Stem Cells 27:230-237, 2009.

Tang XL și colab.: Administrarea intracoronară a celulelor progenitoare cardiace ameliorează disfuncția ventriculară stângă la șobolani cu un infarct vechi de 30 de zile, Circulation 121:293-305, 2010.

Hatzistergos KE, et al.: Celulele stem mezenchimale din măduva osoasă stimulează proliferarea și diferențierea celulelor stem cardiace, Circulation Research 107:913-922, 2010.

Mirotsou M, și colab.: Mecanisme paracrine ale acțiunilor reparatoare și regenerative ale celulelor stem în inimă, Journal of Molecular and Cellular Cardiology 50:280-289, 2011.

Williams AR, și colab.: Efectul îmbunătățit al combinării celulelor stem cardiace umane și a celulelor stem mezenchimale din măduva osoasă pentru a reduce dimensiunea infarctului și pentru a restabili funcția cardiacă după infarctul miocardic, Circulation 127:213-223, 2013.

Alestalo K, et al.: Numărul mare de celule stem transplantate îmbunătățește recuperarea miocardică după IMA într-un model porcin, Scandinavian Cardiovascular Journal 49:82-94, 2015.

Cheng K și colab.: Îmbunătățirea magnetică a retenției celulare, a grefei și a beneficiului funcțional după livrarea intracoronară a celulelor stem derivate din inimă într-un model de ischemie/reperfuzie la șobolan, Cell Transplantation 21:1121-1135, 2012.

WojakowskiW, și colab.: Mobilizarea celulelor stem embrionare foarte mici Oct-4+ SSEA-4+ la pacienții cu infarct miocardic acut, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie 53:1-9, 2009.

Kramer DG, și colab.: Evaluarea cantitativă a efectelor medicamentelor sau dispozitivelor asupra remodelării ventriculare ca predictori ai efectelor terapeutice asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă: o abordare meta-analitică, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie 56:392-406, 2010.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

secțiunea IV

Complicații în spital și evaluare

23

Harvey D. White

INTRODUCERE

S-a înregistrat o scădere majoră a incidenței infarctului miocardic (IM) în lumea dezvoltată, cu scăderea proporției de IM cu supradenivelarea ST (STEMI) și creșterea proporției de IM fără denivelarea ST (NSTEMI) (vezi capitolul 2).1 Pe măsură ce supraviețuirea după IM se îmbunătățește, mai mulți supraviețuitori sunt candidați pentru evenimente recurente, inclusiv IM recurent. Cu toate acestea, incidența IM recurent în comunitate a scăzut, cu o amploare similară cu scăderea IM incident.2 Pe lângă îmbunătățirile în farmacoterapia preventivă secundară, trecerea către evaluarea și managementul invaziv al IM inițial a contribuit la această reducere a evenimentelor ischemice recurente ulterioare. De exemplu, la pacienții cu STEMI, IM recurent este mai puțin frecvent după intervenția coronariană percutanată primară (pPCI) (vezi capitolul 17) decât după fibrinoliză, ratele în spital fiind de aproximativ 2,0% față de 4,0%; ratele de readmisie cu IM recurent la 1 an sunt de aproximativ 4,8%, respectiv 9,6%.3

Alte schimbări în practica clinică au afectat și epidemiologia IM recurent, cu direcții concurente. Ratele evenimentelor de IM sunt sensibile la schimbările în definițiile IM, iar după introducerea Definiției Universale a IM în 2000,4 epidemiologia IM a continuat să evolueze (vezi Capitolul 1). Mai mult, utilizarea biomarkerilor cu sensibilitate crescută (de exemplu, teste cu troponine de înaltă sensibilitate)5 au crescut foarte mult detectarea IM (vezi Capitolul 7). Utilizarea crescută a revascularizării va crește incidența IM periprocedurale. În același timp, frecvența infarctului miocardic recurent poate fi

subestimată deoarece pacienții care decedează din cauza infarctului miocardic recurent pot fi clasificați ca având moarte subită.

DETECȚIA ISCHEMIEI RECURENTEȘI ȘI INFARCTULUI

Ischemie recurentă fără infarct

Ischemia recurentă după prezentarea cu un sindrom coronarian acut (SCA) prezintă un rezultat nefavorabil și are implicații majore pentru utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății. Simptomele ischemice în repaus au un prognostic mai rău decât ischemia cu efort. În era trombolitică, în studiul fibrinolitic GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) IIb, ischemia recurentă a apărut la aproximativ 23% dintre pacienții cu STEMI și 35% dintre pacienții cu NSTEMI.6

Ischemia refractară, care a fost definită ca simptome de ischemie timp de 10 minute cu deviația segmentului ST sau inversarea definitivă a undei T și/sau hipotensiune arterială nouă, edem pulmonar sau suflu cardiac despre care se crede că reprezintă ischemie miocardică (în ciuda utilizării de nitrați și fie p-blocante, fie blocante ale canalelor de calciu), a apărut la aproximativ 20% dintre pacienții cu ischemie. Ischemia refractară a fost asociată cu o dublare aproximativă a mortalității la 30 de zile în rândul pacienților cu supradenivelare a segmentului ST (11,8% vs. 5,4%; P < 0,001) și un risc de mortalitate și mai mare în rândul pacienților fără supradenivelare a segmentului ST (12,0% vs. 2,7%; P < 0,001).

Majoritatea ischemiei sunt silențioase și pot fi detectate prin monitorizare electrocardiografică continuă (ECG) de 24 de ore. Frecvența și durata ischemiei silențioase au o relație directă cu prognosticul.7 Mai multe studii care au utilizat monitorizarea continuă a segmentului ST au arătat că 15% până la 30% dintre pacienții cu SCA-NSTE au avut episoade tranzitorii de

Modificări ale segmentului ST.8 Acești pacienți au avut un risc crescut de evenimente cardiace ulterioare, inclusiv deces cardiovascular. S-a demonstrat că monitorizarea ST adaugă informații independente de prognostic la ECG, troponine și alte variabile clinice.8-9

În studiul MERLIN-TIMI 36 (Eficiență metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST-TIMI 36), înregistrarea ECG continuă a fost efectuată timp de 7 zile la 6355 de pacienți cu SCA-NSTE; 42% dintre pacienți au suferit revascularizare în timpul spitalizării indice.8 Pacienții cu >1 episod de ischemie (20%) în primele 7 zile au prezentat risc crescut de deces cardiovascular (7,7% vs. 2,7%; P < 0,001), IM (9,4% vs. 5,0%; P < 0,001) și ischemie (p < 0,001) și clinic (1,7%; .001) pe parcursul anului următor.

Odată cu evaluarea și managementul invaziv precoce al IM, incidența ischemiei recurente precoce a scăzut substanțial. În rândul pacienților cu STEMI din studiul PAMI (Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarct)10, ischemia recurentă a fost semnificativ mai puțin frecventă la pacienții care au avut reperfuzie cu pPCI (10,3%) decât la cei care au primit

terapie fibrinolitică (28,0%). În mod similar, un efect major al managementului invaziv precoce pentru NSTEMI este reducerea evenimentelor ischemice recurente (vezi capitolul 16).

Din cauza prognosticului advers al ischemiei recurente, practica clinică încorporează efectuarea de ECG-uri în serie, monitorizarea simptomelor ischemice recurente și, în unele centre, monitorizarea continuă a segmentului ST. Mulți pacienți cu STEMI și NSTEMI sunt externați la 3 până la 4 zile după ce au fost supuși unei strategii invazive cu pPCI sau unei strategii farmacoinvazive cu stentare a vinovatului și adesea leziuni nevinovate, fie la angiografia inițială, fie ulterior. La pacienții care au dureri ischemice tipice în repaus, un test de stres nu este necesar pentru a defini necesitatea terapiei suplimentare. Un test pentru ischemia inductibilă poate fi luat în considerare la pacienții care nu sunt complet revascularizați înainte de externarea din spital pentru a ajuta la determinarea dacă ar trebui efectuată angiografia coronariană și revascularizarea, după caz, trebuie efectuată (vezi capitolul 30).

Diagnosticul infarctului miocardic recurent

Clasificarea infarctului miocardic recurent

Criteriile de diagnosticare a IM conform celei de-a treia definiții universale a IM sunt discutate în Capitolul 1 și prezentate în Tabelul 1-2. IM sunt un grup eterogen de evenimente și sunt clasificate de Definiția Universală a IM în cinci tipuri care diferă în funcție de fiziopatologie, prognostic și tratament (Tabelul 1-4).11'12 Diagnosticul MI inițial este discutat în Capitolul 1, Capitolul 6 și Capitolul 7. Această secțiune se concentrează pe diagnosticul de IM recurent care prezintă un eveniment inițial cu o complicație la pacienții cu MI.

Infarctul miocardic spontan

IM spontane (tip 1) sunt cele mai frecvent observate IM în practica clinică13-15 și sunt, de asemenea, cel mai frecvent tip de IM recurent pe termen lung. Raționamentul clinic este necesar pentru a distinge IM de tip 2 (dezechilibru cerere-ofertă) de IM de tip 1, luând în considerare contribuția cererii miocardice crescute și a scăderii ofertei și absența probabilă a rupturii acute a plăcii pe baza tuturor informațiilor clinice disponibile (vezi Figura 1-3).16

Infarctul miocardic legat de intervenția coronariană percutanată (tipul 4a)

Necroza miocardică asociată cu PCI este o cauză frecventă a infarctului miocardic recurent precoce și poate fi cauzată de mai multe mecanisme, inclusiv embolizarea distală a plăcii și/sau trombus, cu obturarea microvasculară rezultată, ocluzia unei ramuri laterale sau a unei artere coronare majore, disecție coronariană, spasm sau disfuncție endotelială17. MI.13-15

Infarct miocardic cauzat de tromboza de stent (tip 4b)

Tromboza stentului după PCI pentru STEMI și NSTEMI este un eveniment rar, dar important din punct de vedere medical, din cauza prognosticului său advers. Acest risc este mai mare cu stenturile cu eluție de droguri (DES) decât cu stenturile metalice goale și este asociat cu IM și deces. De asemenea, poate să apară infarct miocardic care nu are legătură cu stent.18 Riscul de tromboză a stentului este mai mic cu DES de nouă generație19 și riscul este cu aproximativ 50% mai mic decât cu DES de prima generație.

Infarct miocardic cu bypass coronarian (infarct miocardic tip 5)

În timpul grefei de bypass coronarian (CABG), numeroși factori pot duce la leziuni miocardice periprocedurale cu necroză. Acestea includ leziuni miocardice directe de la (1) plasarea suturii sau manipularea inimii, (2) disecția coronariană, (3) ischemie globală sau regională legată de o protecție cardiacă intraoperatorie inadecvată, (4) evenimente microvasculare legate de reperfuzie, (5) leziuni miocardice induse de generarea de radicali liberi de oxigen sau (6) eșecul de a reperfuza zonele subgrefate ale vasului. Studiile imagistice prin rezonanță magnetică sugerează că majoritatea necrozei în acest cadru nu este focală, ci difuză și localizată în subendocard.20

Infarctul miocardic recurent și electrocardiograma

Diagnosticul ECG de suspectare a infarctului miocardic recurent în urma MI inițial poate fi confundat de modificările evolutive inițiale ale ECG. Infarctul miocardic recurent trebuie luat în considerare atunci când supradenivelarea segmentului ST mai mare de 0,1 mV reapare sau când apar noi unde Q patologice, în cel puțin două derivații contigue, în special atunci când este asociat cu simptome ischemice timp de 20 de minute sau mai mult. În prezența denivelării persistente a segmentului ST (rezolvarea eșuată a supradenivelării segmentului ST din cauza fluxului microvascular afectat) la timp după reperfuzie, detectarea reinfarctului numai prin ECG este dificilă și necesită luarea în considerare dacă a existat o creștere proporțională de la ECG precedent, împreună cu simptomele clinice de ischemie. Angiografia coronariană pentru detectarea reocluziei este uneori necesară în astfel de cazuri pentru a rezolva incertitudinea. Cu toate acestea, reelevarea segmentului ST poate fi observată și în amenințarea rupturii miocardice și prezența unui anevrism ventricular stâng și ar trebui să conducă la luarea în considerare a acestor alternative.

Biomarkeri și infarctul miocardic recurent

Din cauza creșterii persistente a biomarkerilor de necroză în primele zile până la săptămâni după un IM inițial mare, diagnosticul de IM recurent poate fi dificil și depinde de identificarea unui model dinamic al valorilor biomarkerilor separat de IM inițial, mai degrabă decât de o simplă creștere peste percentila 99. La pacienții la care se suspectează infarct miocardic recurent din semne sau simptome clinice care urmează după infarct miocardic inițial, se recomandă măsurarea imediată a troponinei. O a doua probă trebuie obținută 3 până la 6 ore mai târziu dacă nivelul troponinei este crescut, dar stabil sau în scădere în momentul suspectării recurentei de IM. IM recurent poate fi diagnosticat dacă există o creștere mai mare de 20% a valorii troponinei contemporane în a doua probă. Două

valori ale troponinei sunt considerate a fi diferite din punct de vedere analitic dacă sunt separate prin mai mult de 3 SD ale varianței (vezi capitolul 7).11 Pentru majoritatea testelor contemporane de troponine fără sensibilitate ridicată, SD este de 5% până la 7% la nivelurile implicate cu IM recurent. Prin urmare, o modificare de 20% ar trebui considerată semnificativă (adică, mai mult de 3 SD decât se aștepta din variabilitatea analitică în sine). Această valoare ar trebui să depășească, de asemenea, limita superioară de referință (URL) a percentilei 99. Dacă concentrația inițială a troponinei este normală, se aplică criteriile de diagnosticare a unui nou IM acut (vezi capitolul 7).

Comparația diferitelor definiții ale infarctului miocardic

În studiul OAT (Occluded Artery Trial), definiția OAT pentru diagnosticul de IM recurent a necesitat două din trei criterii: simptome, ECG și o creștere a biomarkerilor. Cerințele ECG au fost noi unde Q > 0,03 s și/sau voltaj unde Q >'/3 QRS în > 2 derivații înrudite pe ECG.21 Criteriile biomarkerului au inclus o creștere de >2 ori pentru MI de tip 1, o creștere >3 ori pentru tipul 4a și o creștere >5 ori pentru infarctul de tip 5. Definiția universală din 2007 a avut criterii similare pentru IM de tip 4a și tip 5, dar această definiție a avut un prag mai mic pentru IM de tip 1 bazat pe orice creștere a biomarkerului peste limita superioară a normalului (ULN).11 În consecință, mai multe IM au fost detectate de Definiția Universală (Tabelul 23-1).21

Într-o analiză comună a două studii mari negative de fază III cu antagonistul P2Y12, cangrelor, care a folosit Definiția universală a IM în loc de definiția protocolului a IM, a existat o reducere semnificativă a obiectivului primar, care a inclus IM, spre deosebire de un rezultat nul.22 Acest rezultat a contribuit la dezvoltarea ulterioară a cangrelor cu un alt studiu mare de fază III, Standardul Aeverapylor HOENIX Management of Platelet Inhibition PHOENIX), care a folosit Definiția Universală a MI în obiectivul principal. Studiul a arătat o reducere semnificativă cu 20% a IM și o reducere semnificativă a obiectivului primar.23

TABELUL 23-1 Comparația infarctului miocardic recurent utilizând definițiile universale și OAT21

CABG, bypass coronarian; PCI, intervenție coronariană percutanată; Re-MI, infarct miocardic recurent.

Adaptat de la White HD, et al: Reinfarctul după intervenția coronariană percutanată sau managementul medical folosind definiția universală la pacienții cu ocluzie totală după infarct miocardic: rezultate din urmărirea pe termen lung a cohortei Occluded Artery Trial (OAT). Am Heart J 163:563-571,2012.

CAUZE ȘI PREDICTORI AI INFARCTULUI DE MIOCARDIC RECURRENT

Cauzele infarctului miocardic recurent Există o serie de cauze ale IM recurent legate de caracteristicile plăcii, caracteristicile sângelui (trombogeneza) și caracteristicile pacientului.

Activarea sistemului de coagulare continuă timp de cel puțin 6 luni24 și joacă un rol major în apariția infarctului miocardic recurent legat de leziunea vinovată și în alte locuri din arborele coronarian (Tabelul 23-2). IM recurent poate fi, de asemenea, legat de procedura, așa cum este descris în secțiunea anterioară despre Clasificarea infarctului miocardic recurent.

Predictorii infarctului miocardic recurent

Factorii care s-au dovedit a fi predictori ai IM recurent sunt prezentați în Tabelul 23-3. Unele sunt contradictorii (de exemplu, fumatul). Alți factori tradiționali de risc pentru boala coronariană (de exemplu, hipertensiune arterială, diabet, dislipidemie) sunt, de asemenea, probabili să crească riscul de IM recurent.

TABELUL 23-2 Cauzele infarctului miocardic recurent

Trombogeneza în curs

Ruptura sau fisurarea plăcii noi

Disecție recurentă sau nouă

Embolie recurentă sau nouă

Scăderea ofertei și/sau creșterea cererii

IM periprocedural (asociat cu PCI sau CABG)

Tromboza de stent

Restenoza

Întreruperea terapiei antiagregante plachetare

CABG, bypass coronarian; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

TABELUL 23-3 Factori care s-au dovedit a fi predictori ai infarctului miocardic recurent

Vârsta înaintată

Timp mai scurt până la fibrinoliză

Nefumători/fumători

Sexul feminin

MI anterior

Scăderea tensiunii arteriale sistolice

Diabet

Hipertensiune arterială

Creșterea nivelului inițial al creatininei

Clasa Killip >1/Clasa Killip <2

Fracția de ejecție <50%

PCI anterioară

Fără valuri Q noi

Timp mai scurt de la MI

Prezența trombului

Stenoza coronariana finala >30%

Disecția coronariană

Leziune complexă de tip C:

Difuz (>2 cm lungime)

Ocluzie totală > 3 luni

Tortuozitate excesivă a segmentului proximal

Incapacitatea de a proteja ramurile laterale majore

Segmente extrem de angulate >90°

Grefe venoase degenerate cu leziuni friabile

Nu pe p-blocante

Trombocitoza

Boala multivasală

Timp mai lung de apariție a simptomelor până la balon

Lungimea totală a stentului

IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

La pacienții cu STEMI înrolați în studiile fibrinolitice GUSTO I și GUSTO III, IM recurent a apărut la 4,3% dintre pacienți la o medie de 3,8 zile după administrarea terapiei fibrinolitice. Vârsta avansată, timpul mai scurt până la fibrinoliză, înrolarea în afara SUA, statutul de nefumator, infarct miocardic sau angină pectorală anterior, sexul feminin, infarct

miocardic anterior și tensiunea arterială sistolica mai scăzută au fost asociate semnificativ cu apariţia IM recurent. disecţia coronariană şi prezenţa trombului.26

În rândul pacienţilor cu NSTEMI, în studiul TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes)27, care a evaluat pacienții cu NSTEMI și/sau angină instabilă care au fost gestionați medical fără revascularizare planificată, IM a fost cel mai frecvent obiectiv final, reprezentând decesul și primul eveniment cardiovascular (3% dintre toate efectele cardiovasculare și C45). accident vascular cerebral. Un model de predicție pentru un prim eveniment spontan de IM a inclus 17 variabile. Cei mai puternici predictori ai IM spontan au fost vârsta înaintată, NSTEMI versus angina instabilă ca eveniment indice, diabetul zaharat, lipsa angiografiei pre-randomizare și valorile inițiale mai mari ale creatininei. Modelul de predicție a funcționat bine din punct de vedere al capacităților predictive (indice c = 0,732) și a avut o calibrare bună, în special la pacienții cu risc scăzut până la moderat de IM spontan (Figura 23-1).

Caracteristicile leziunii vinovate pe angiografie, și în special, leziunile de tip C de la American College of Cardiology/American Heart Association (Tabelul 23-3)28 au fost asociate cu un prognostic mai prost.29 Dintre cei 3661 de pacienți care au suferit PCI în studiul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Triage, pacienții cu leziuni de tip C-30 au avut o rată mai mare de 30 zile). mortalitate (1,2% vs. 0,6%; P = 0,049), IM (9,2% vs. 6,3%; P = 0,0006) și revascularizare neplanificată (4,3% vs. 3,1%; P = 0,04) comparativ cu cei fără leziuni de tip C. În analiza multivariabilă, leziunile de tip C au fost asociate în mod independent cu IM (odds ratio [OR], 1,37; interval de încredere [IC] 95%, 1,04 până la 1,80; P = 0,02) și ischemie compozită (OR, 1,49; 95% CI, 1,17 până la 1,80 zile; 23-2).

În studiul OAT, infarctul miocardic recurent a avut tendința de a apărea cu o rată mai mare la pacienții randomizați la PCI. Cele mai multe IM recurente au fost spontane (tip 1), care au apărut la o frecvență similară în ambele grupuri de tratament randomizate. Cu toate acestea, în grupul PCI, au existat mai multe infarcte de tip 4a (atât infarcte legate de protocolul PCI, cât și alte infarcte legate de PCI) și de tip 4b (tromboză de stent). IM recurente au fost semnificative clinic, aproximativ 10% fiind rapid fatale. Au fost identificați un număr de predictori nemodificabili ai IM recurent (Tabelul 23-4). Nici un singur factor predictiv angiografic nu a fost identificat în studiul HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct).30 Predictorii independenți ai reinfarctului au fost fumatul curent, clasa Killip >2, trombocitoza inițială, boala multivasală, durata mai mare de debut a simptomelor până la balon și durata totală a simptomelor.

Mai multe mutații genetice sunt asociate cu risc crescut de IM.31-33 Pacienții cu stenoze severe ale arterei coronare au un risc crescut de IM nu numai din cauza stenozelor, ci și pentru că stenozele sunt markeri pentru ateroscleroza larg răspândită.

Infarctul miocardic recurent în arterele vinovate sau nevinovate

IM recurent poate apărea pe teritoriul arterei vinovate sau în artere diferite decât artera vinovată.18 Dacă infarctul miocardic recurent apare în teritoriul arterei vinovate după administrarea terapiei fibrinolitice, este probabil cauzat de reocluzie sau spasm, iar după PCI, poate fi rezultatul trombozei stentului, restnozei sau spasmezei. Ruptura plăcii poate să apară, de asemenea, proximal sau distal față de stenoza anterioară vinovată sau într-o arteră nevinovată. La pacienții cu SCA, se găsesc frecvent rupturi multiple de placă în afară de leziunea vinovată, ceea ce indică faptul că vulnerabilitatea plăcii este prezentă în arborele coronar.34

Eforturile de identificare a pacienților care prezintă un risc ridicat de a avea un IM s-au concentrat pe utilizarea metodelor imagistice avansate pentru a detecta plăci aterosclerotice „vulnerabile" cu capace fibroase subțiri și miezuri bogate în lipide (vezi și capitolul 10). a fost o rată de 20,4% în combinația de deces cardiac, stop cardiac, IM sau respitalizare pentru angină instabilă sau progresivă. Evenimentele legate de leziuni vinovate au apărut la 12,9% dintre pacienți și cu leziuni nonculprit la 11,6% dintre pacienți.18 IM nonculprit a apărut legat de stenoze mai mici de 50% în 67% din cazuri. Imagistica cu ultrasunete intravasculare a arătat că caracteristicile cu risc ridicat ale plăcilor vulnerabile, inclusiv fibroateroamele cu capac subțire, au fost legate de evenimente recurente în leziunile nevinovate. Cu toate acestea, prezența plăcilor vulnerabile poate fi markeri ai bolii aterosclerotice mai extinse și/sau mai active decât predictori independenți de risc. Cei mai puternici predictori ai riscului unui nou IM sunt amploarea și activitatea plăcii coronariene aterosclerotice și numărul de factori de risc pentru un mediu protrombotic.36

Ghidurile pentru tratarea arterelor nevinovate evoluează pe baza unor studii recente care au arătat că revascularizarea completă a tuturor arterelor stenozate semnificativ duce la rezultate mai bune. În studiul PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarct), raportat recent, o strategie de stentare preventivă pentru stenoze de peste 50% a fost asociată cu o reducere semnificativă clinic a morții cardiace, IM sau anginei refractare de 65% (vezi capitolul 17).37

INCIDENTA INFARCTULUI DE MIOCARDIC RECURRENT

Deși ratele mortalității la 6 luni au scăzut în studiile clinice cu NSTEMI, de la 6,7% (1994 până în 1998) la 5,1% (2004 până în 2008), ratele IM la 30 de zile au rămas stabile (9,2% [1994 până la 1998] până la 10%] (Figura 200804) 23-3A).38 Pe măsură ce mortalitatea a scăzut, contribuția IM la compoziția decesului și/sau IM a crescut, reflectând o modificare a riscului concurent în care mai mulți pacienți sunt expuși riscului de IM recurent. În aceeași perioadă, incidența IM periprocedurale a crescut, în timp ce cea a IM spontan a scăzut (Figura 23-3B).

Tabelul 23-5 arată frecvența tipurilor de IM în studiile contemporane. Incidența infarctului miocardic de tip 2 a variat de la 3,5% la 9,8%. Infarctul miocardic spontan s-a dovedit a fi cel mai frecvent IM în studiile cardiovasculare cu urmărire pe termen lung, cu proporții variind de la 32% la 94% din toate IM. Figura 23-4 arată distribuția IM noi sau recurente (n

= 1218) conform clasificării clinice a Definiției Universale a IM din TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement).

Calculator de predicție spontană a riscului MI

*Numai pentru utilizare la pacienții care prezintă angină instabilă sau IM fără supradenivelare a segmentului ST și nu sunt indicați pentru revascularizare

23

Valori pacient (introduceți nou

tPredicția de risc prezentată mai sus este o estimare a probabilității ca un pacient cu un profil de risc dat să aibă un IM spontan la un moment dat. Intervalul de încredere de 95% dat sub estimarea riscului oferă o estimare a incertitudinii din estimare (adică cât de variabilă este aceasta).

Ischemia recurentă și infarctul miocardic recurent: detectarea, diagnosticul și rezultatele

FIGURA 23-1 Un pacient cu un risc relativ scăzut de infarct miocardic (IM) spontan. Un bărbat de 58 de ani a internat pentru angină instabilă cu creatinine normale

(0,7 mg/dL) are un risc de 2 ani de IM spontan de 8,7% (interval de încredere [IC] 95%, 5,7% până la 13,1%). (Adaptat de la Lopes RD, et al: IM spontan după sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST gestionat fără revascularizare: studiul TRILOGY ACS. J Am Coll Cardiol 67[11]:1289-97,2016.)

TABELUL 23-4 Predictori multivariabili ai infarctului recurent în studiul OAT21

CI, intervale de încredere; HR, hazard ratio; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

*La intervale de 10 ani.

+Timp de la MI până la randomizare.

*La intervale de 10%.

Adaptat de la White HD, et al: Reinfarctul după intervenția coronariană percutanată sau managementul medical folosind definiția universală la pacienții cu ocluzie totală după infarct miocardic: rezultate din urmărirea pe termen lung a cohortei Occluded Artery Trial (OAT). Am Heart J 163:563-571,2012.

Studiul TRA-CER (Antagonist al receptorilor de trombină pentru reducerea evenimentelor clinice în sindromul coronarian acut) a comparat un nou pacienți cu vorapaxar, un nou receptor de protează plachetar activat41, cu antagonist al proteazei42 cu placebo41 NSTE-ACS cu risc înalt.40 În timpul unei urmăriri mediane de 502 zile, 1580 IM, așa cum este definit de Definiția Universală a IM, au apărut la 1319 pacienți. Majoritatea au fost IM de tip 1 (spontan), urmate de IM asociat tip 4a (PCI) (Tabelul 23-5). Tipurile de leziuni au fost, de asemenea, definite în TRA-CER și sunt prezentate în Tabelul 23-6. Restenoza a fost mai frecventă decât tromboza stentului, iar leziunile de novo au fost de trei ori mai frecvente decât tromboza stentului. În studiul TRILOGY, după o urmărire mediană de 16 luni, au avut loc 695 de evenimente IM spontane, reprezentând 94% din toate cele 737 de evenimente IM adjudecate. Rata evenimentelor Kaplan-Meier de IM spontan pe parcursul a 30 de luni a fost de 10,7%.

În studiul TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events), dacă biomarkerii pre-PCI au fost mai mari decât LSN, o creștere cu cel puțin 50% față de valoarea anterioară și documentarea că biomarkerul a

scăzut înainte ca pacienții suspectați de recidivă să fie disponibili în 4194% și majoritatea pacienților cu MI. dintre IM (84%) au fost la pacienți care s-au calificat pentru studiu cu antecedente de IM. Dintre pacienții cu un IM după randomizare, 159 de pacienți au avut evenimente multiple reprezentând 245 (22%) din cele 1095 de IM. Rata anualizată a oricărui IM nou sau recurent după înscrierea în studiu a fost de 2% pe an. IM de tip 1 a fost cel mai frecvent tip de IM, iar majoritatea IM (81%) au fost NSTEMI. Majoritatea au fost asociate cu o creștere de peste 10 ori a biomarkerilor cardiaci. MI de tip 2 a reprezentat 9,8% din MI.

În studiul HORIZONS-AMI, IM recurente după inserarea DES de prima generație și anticoagularea cu bivalirudină în epoca contemporană au apărut în 1,8% la 30 de zile, 4,0% la 1 an și 6,9% la 3 ani. 3 ani. Bivalirudina, în comparație cu heparină plus inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa, nu a redus IM recurent.

Cursul temporal al infarctului miocardic recurent

IM recurent este mai frecvent în primele 30 de zile decât ulterior. În studiul TRITON-TIMI 38, o analiză a momentului de IM procedural versus recurent spontan a demonstrat un risc precoce substanțial mai mare de IM legat de procedura și un risc constant de IM spontan. În studiul HORIZONS-AMI, perioada cu cel mai mare risc a fost primele 30 de zile atât pentru tromboza stentului, cât și pentru IM recurent, cu un risc continuu în timp.30

REZULTATE CU INFARCTUL DE MIOCARDIC RECURRENT

Rezultatele cu IM recurent sunt legate de dimensiunea infarctului și de efectul cumulativ asupra funcției ventriculare stângi. Alți factori, cum ar fi severitatea CAD și diabetul, modificarea factorilor de risc și aderarea la terapiile bazate pe dovezi sunt, de asemenea, importanți. Pacienții cu IM recurent din studiile fibrinolitice GUSTO I și III au avut o mortalitate mai mare la 30 de zile (11,3% vs. 3,5% fără IM recurent; OR, 3,5; $P < 0,001$) și de la 30 de zile la 1 an (4,7% vs. 3,2%; hazard ratio [HR], 1,001; P25 recurent). IM a fost independent legat de mortalitatea la 6 luni (OR, 7,14; 95% CI, 3,28 până la 15,5).26

În studiul TRITON-TIMI 38, pacienții care au prezentat un IM în timpul urmăririi au avut un risc mai mare de deces CV la 6 luni decât pacienții fără IM (6,5% față de 1,3%; $P < 0,001$).14 Acest risc mai mare a fost prezent în toate subtipurile.

de IM, inclusiv tip 4a (peri-PCI, 3,2%; $P < 0,001$) și tip 4b (tromboză stent, 15,4%; $P < 0,001$) (Figura 23-5). După ajustarea pentru covariabile clinice importante, apariția oricărui IM a fost asociată cu un risc de deces de cinci ori mai mare la 6 luni (IC 95%, 3,8 până la 7,1), cu un risc crescut similar în toate subtipurile. De asemenea, toate subtipurile de IM au fost asociate cu un risc crescut de deces CV. A existat un risc crescut de patru ori la pacienții care au prezentat infarct miocardic de tip 1 (spontan; HR ajustat, 4,1; IC 95%, 2,7 până la 6,3; $P < 0,001$) și un risc crescut de aproximativ trei ori (HR ajustat, 2,8; 95%

CI, 0,9 până la 8,8; P = .085) la pacienții care au prezentat infarct miocardic de tip 2 (dezechilibru cerere-ofertă). Riscul de deces CV a fost crescut de peste două ori (HR ajustat,

2,4; IC 95%, 1,6 până la 3,7; P < 0,001) la pacienții care au prezentat infarct miocardic de tip 4a (periPCI) și de peste 10 ori (HR ajustat, 10,5; IC 95%, 1,18 la 3,7; MI (legat de cAbG). Când a fost examinat în raport cu momentul recurentului IM, a existat un risc similar calitativ asociat cu infarctul miocardic de tip 1 care a apărut devreme și târziu după prezentarea inițială a SCA și un risc deosebit de ridicat de infarct miocardic precoce de tip 4b (Tabelul 23-7).

OAT a comparat PCI cu terapia medicală la pacienții cu artere legate de infarct (IRA) ocluzate. După ajustarea caracteristicilor inițiale, pacienții care au dezvoltat IM recurent conform Definiției Universale au avut un risc de deces crescut de 4,15 ori (IC 95%, 3,03 până la 5,69; P < 0,001), comparativ cu pacienții fără IM recurent.21 Acest risc a fost similar pentru ambele grupuri de tratament (interacțiune P = 0,26). IM recurente care au apărut în decurs de 6 luni de la randomizare au avut o relație similară cu mortalitatea ca și IM recurent care a apărut mai târziu, iar impactul IM recurent din cauza aceluiași IRA și a unui vas epicardic diferit a fost similar. Asocierea independentă a infarctului miocardic recurent cu mortalitatea nu a fost afectată de sincronizarea infarctului miocardic recurent, de definirea infarctului miocardic prin criterii mai mult sau mai puțin stricte sau de managementul indicelui de infarct miocardic cu PCI sau numai de terapie medicală. IM recurent a fost, de asemenea, un puternic predictor independent al insuficienței cardiace de clasa III sau IV ulterioară.

În studiul ACUITY, atât IM, cât și sângerarea majoră au avut o putere generală similară a asocierii cu mortalitatea în primul an după SCA.42 Apariția unui IM a fost asociată cu un OR de 3,1 în comparație cu pacienții care nu au avut un IM, după ajustarea pentru predictorii de bază. IM în decurs de 30 de zile a crescut semnificativ riscul de mortalitate în primele 2 zile după evenimente (HR ajustat, 17,6), dar acest risc a scăzut rapid după infarct (HR, 1,4 după 1 lună după evenimentul IM). În schimb, sângerarea majoră a avut o asociere prelungită cu riscul de mortalitate (HR, 3,5), care a rămas destul de constantă în timp pe parcursul unui an (Figura 23-6).42

IM recurent în studiul HORIZONS-AMI a fost, de asemenea, asociat cu accidentul vascular cerebral, revascularizarea vasului țintă determinată de ischemie și sângerări majore non-CABG legate de intervenția chirurgicală. Apariția infarctului miocardic recurent a conferit o creștere de aproximativ de opt ori și o creștere de aproximativ trei ori a riscului de mortalitate cardiacă (HR, 7,65; IC 95%, 4,47 până la 13,09; P < 0,0001) și a mortalității de toate cauzele (HR, 2,88; IC 95%, < 1,78;

Prognosticul cu infarct miocardic de tip 4a

Implicația prognostică a IM de tip 4a este controversată. O analiză în colaborare a datelor individuale ale pacientului din studiul FRISC II (Framingham and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease), ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) și RITA-3 (Intervention Versus Conservative Treatment Strategy in Patients With Unstable Elevation Elevation aleatorie sau non-

intervențională ST. Tratamentul anginei pectorale]) (FRISC II, ICTUS și RITA-3 [FIR]) au arătat că nu există o asociere între infarct miocardic de tip 4a și mortalitate.43

În schimb, în studiul TRITON-TIMI 38, infarctul miocardic de tip 4a a fost asociat cu un risc ajustat de 2,4 ori mai mare (IC 95%, 1,6 până la 3,7) de deces CV la 6 luni.14 Acest risc a fost semnificativ statistic, dar calitativ mai mic decât cel legat de infarctul miocardic de tip 1. Cel mai important factor de diferențiere între aceste două studii a fost definiția utilizată pentru IM de tip 4a. În analiza FIR, mai multe studii cu definiții diferite ale IM periprocedural au fost introduse într-o analiză combinată cu un prag variabil (1, 1,5 sau 2) în raport cu adresa URL pentru biomarkerul de necroză. În TRITON-TIMI 38, pentru a identifica mai definitiv IM periprocedural, banda creatinkinază-miocardică (CK-MB) a fost utilizată în mod preferențial pentru diagnosticul de MI de tip 4a și a necesitat un CK-MB de mai mult de trei ori URL-ul pe două probe după PCI. În plus, și cel mai important, definiția a cerut ca MI să fie diferit de

20 -1

23

* Au existat șase IM de tip 3 (moarte cardiacă subită neașteptată)

FIGURA 23-5 Moarte cardiovasculară la 180 de zile prin subtipul infarctului miocardic (IM). Incidența cumulativă a decesului cardiovascular la 180 de zile, stratificată după apariția unui IM nou sau recurent în timpul urmăririi studiului (bară roșie) și prin definiția universală a subtipurilor de IM (bară verde; fără IM; bară roșie, orice IM; bare albastre; tip 1: spontan, tip 2: legat de cerere, tip 3: moarte subită neașteptată cardiacă, tip 44: moarte cardiacă subită neașteptată: intervenție coronariană de tip 44: cauzată de intervenție cardiacă subită, tip 44: tromboză, tip 5: legată de bypass-ul coronarian). KM, Kaplan-Meier. (Adaptat de la Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, et al: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation definiția universală a sistemului de clasificare a infarctului miocardic și a riscului de deces cardiovascular: observații din trialul TRITON-TIMI38 [Trial to Assessment Therapeuticizing Outcoming Outcomings By Optimizing Prasugrel-Tromboliza în infarct miocardic 38].

TABELUL 23-7 Decesul cardiovascular la 180 de zile după un nou infarct miocardic, stratificat în funcție de timp din evenimentul index14

CI, Interval de încredere; HR, hazard ratio; KM%, procent Kaplan-Meier; IM, infarct miocardic.

*Analiza de reper la 30 de zile.

tP < .001.

^Număr insuficient de evenimente.

Adaptat de la Bonaca MP, et al: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation definiția universală a sistemului de clasificare a infarctului miocardic și a riscului de deces cardiovascular: observații din studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Inhibitioning Platelesis-Praehsumbo) Infarct miocardic 38). Circulation 125:577-583,2012.

Inhibarea Illa în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST) și studiile SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularisation and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Datasets), infarcturile de tip 1 au avut o mortalitate de aproximativ patru ori mai mare decât mortalitatea de tip 4a.

PREVENIREA INFARCTULUI DE MIOCARDIC RECURRENT

Figura 23-7 prezintă un algoritm pentru diagnosticul și managementul ischemiei recurente și/sau IM recurent. Modificările stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat, controlul greutății corporale cu prevenirea diabetului și aderarea la medicamente secundare bazate pe dovezi ar putea ajuta la reducerea incidenței IM recurent. Terapia preventivă secundară este discutată în capitolul 34, iar considerațiile privind utilizarea terapiilor antitrombotice pe termen lung sunt revizuite în capitolul 21 și capitolul 35.

REZUMAT

Damman P, și colab.: Mortalitatea cardiovasculară pe termen lung după infarct miocardic spontan sau legat de procedură la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: o analiză în colaborare a datelor individuale ale pacientului din studiile FRISC II, ICTUS și RITA-3 (FIR), Circulație. 125:568-576, 2012.

Alpert JS, și colab.: Implicații diagnostice și terapeutice ale infarctului miocardic de tip 2: revizuire și comentariu, Am J Med. 127:105-108, 2014.

White HD: Torrent of troponin, Circ Cardiovasc Intern 7:435-438, 2014.

Stone GW, et al.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene, N Engl J Med. 364:226-235, 2011.

Palmerini T, et al.: Tromboza stent cu stenturi cu eluție de droguri și stenturi metalice goale: dovezi dintr-o meta-analiză cuprinzătoare a rețelei, Lancet. 379:1393-1402, 2012.

Selvanayagam JB, și colab.: Relația dintre leziunile miocardice ireversibile cu troponina I și creșterea creatinkinazei-MB după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: perspective din imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară, J Am Coll Cardiol. 45:629-631, 2005.

White HD și colab.: Reinfarct după intervenție coronariană percutanată sau management medical folosind definiția universală la pacienții cu ocluzie totală după infarct miocardic: rezultate din urmărirea pe termen lung a cohortei Occluded Artery Trial (OAT), Am Heart J. 163:563-571, 2012.

White HD, et al.: Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarct, Am Heart J. 163:182-190, 2012. e184.

Bhatt DL, și colab.: Efectul inhibării trombocitelor cu cangrelor în timpul PCI asupra evenimentelor ischemice, N Engl J Med. 368:1303-1313, 2013.

Merlini PA, et al.: Activarea persistentă a mecanismului de coagulare în angina instabilă și infarctul miocardic, Circulație. 90:61-68, 1994.

Hudson MP, și colab.: Reinfarct precoce după fibrinoliză: experiență din utilizarea globală a streptokinazei și a activatorului de plasminogen tisular (alteplază) pentru arterele coronare ocluse (GUSTO I) și utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse (GUSTO III), studiile Circulation 104:1020129, 104:13.

Kernis SJ, et al.: Incidența, predictorii și rezultatele reinfarctului precoce după angioplastia primară pentru infarctul miocardic acut, J Am Coll.Cardiol. 42:1173-1177, 2003.

Lopes RD, et al.: IM spontan după sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST gestionat fără revascularizare: Trialul TRILOGY ACS, J Am Coll Cardiol. 67(11): 12891297, 2016.

Ellis SG, et al.: Determinanți morfologici și clinici coronarieni ai rezultatului procedurii cu angioplastie pentru boala coronariană multivasală: implicații pentru selecția pacientului, circulație. 82:1193-1202, 1990.

Goto K, et al.: Valoarea prognostică a complexității leziunilor angiografice la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate (din Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial), Am J Cardiol. 114:1638-1645, 2014.

Stone SG și colab.: Incidența, predictorii și implicațiile reinfarctului după intervenția coronariană percutanată primară în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: rezultatele armonizante cu revascularizarea și stenturile în procesul de infarct miocardic acut, Circ Cardiovasc Intern 7:543-5151, .

Damani SB, Topol EJ: Aplicații genomice emergente în boala coronariană, JACC Cardiovascular Interventions. 4:473-482, 2011.

MakinenVP, et al.: Genomica integrativă dezvăluie noi căi moleculare și rețele de gene pentru boala coronariană, PLoS Genet. 10:e1004502, 2014.

Traylor M, et al.: Factori de risc genetici pentru accidentul vascular cerebral ischemic și subtipurile sale (colaborarea METASTROKE): o meta-analiză a studiilor de asociere la nivelul genomului, Lancet Neurol. 11:951-962, 2012.

Arbab-Zadeh A, Fuster V: Mitul „plăcii vulnerabile”: trecerea de la un accent pe leziunile individuale la povara bolii aterosclerotice pentru evaluarea riscului de boală coronariană, J Am Coll Cardiol. 65:846-855, 2015.

Fleg JL, și colab.: Detectarea plăcii aterosclerotice cu risc ridicat: raport al Grupului de lucru NHLBI privind starea actuală și direcțiile viitoare, JACC Cardiovasc Imaging. 5:941-955, 2012.

Budoff MJ, et al.: Progresia calciului arterei coronare prezice mortalitatea de toate cauzele, JACC Cardiovasc Imaging. 3:1229-1236, 2010.

Wald DS, et al.: Studiu randomizat de angioplastie preventivă în infarctul miocardic, N Engl J Med. 369:1115-1123, 2013.

Chan MY, et al.: Tendințe în studiile clinice ale sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST peste 15 ani, Int J Cardiol. 167:548-554, 2013.

Morrow DA, et al.: Efectul noului thienopyridine prasugrel comparativ cu clopidogrel asupra infarctului miocardic spontan și procedural în cadrul studiului de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza în sistemul miocardic de aplicare a clasificării mele universale38 Infarct, circulație. 119:2758-2764, 2009.

Leonardi S, și colab.: Efectul vorapaxar asupra infarctului miocardic în antagonistul receptorului de trombină pentru reducerea evenimentelor clinice în studiul sindromului coronarian acut (TRA-CER), Eur Heart J. 34:1723-1731, 2013.

Kidd S, et al.: Sistemul de clasificare universal tipul incidentului de infarct miocardic la pacienții cu ateroscleroză stabilă: observații din TRa 2°P-TIMI 50, J Am Coll Cardiol. 63:A1568, 2014.

Mehran R, și colab.: Asociații de sângerare majoră și infarct miocardic cu incidența și momentul mortalității la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un model de risc din studiul ACUITY, Eur Heart J. 30:1457-1466, 2009.

Damman P, și colab.: Timpul angiografiei cu o strategie invazivă de rutină și rezultate pe termen lung în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST: o analiză în colaborare a datelor individuale ale pacientului din FRISC II (Fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană), ICTUS (invaziv versus sindromul coronarian conservator) Versus Conservative Treatment Strategy in Patients With Instatable Angina or Non-ST Elevation Myocardial Infarct), studiile JACC Cardiovasc.Interv. 5:191-199, 2012.

Fokkema ML, et al.: Incidența, predictorii și rezultatul reinfarctului și trombozei stent într-un an de la intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST, Catheter Cardiovasc Interv. 73:627-634, 2009.

Bonaca MP, et al.: Tromboza stent coronarian cu vorapaxar versus placebo: rezultate din studiul TRA 2° P-TIMI 50, J Am Coll Cardiol. 64:2309-2317, 2014.

Cavender MA și colab.: Efectul rivaroxabanului asupra infarctului miocardic în studiul ATLAS ACS 2-TIMI 51, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 4:468-474, 2015.

Leonardi S, et al.: Comparația prognosticului infarctului miocardic legat de intervenția coronariană spontană și percutanată, J Am Coll Cardiol. 60:2296-2304, 2012.

Leziuni de reperfuzie: prevenire și management

Robert A. Kloner și Sharon L. Hale

INTRODUCERE

Termenul „leziune de reperfuzie" se referă la afectarea celulară care apare în timpul fazei de reperfuzie după un episod de ischemie. Dacă reperfuzia are loc după o perioadă scurtă de ischemie, toate celulele sunt salvate (Figura 24-1A). Cu toate acestea, pe măsură ce durata ischemiei crește, celulele devin rănite ireversibil, iar teritoriul morții celulare crește în

dimensiune în timp (Figura 24-1B). Sortarea leziunilor care apar în principal din cauza reperfuziei, mai degrabă decât în timpul fazei ischemice precedente, poate fi dificilă, deoarece este imposibil să existe reperfuzie fără ischemie. Din acest motiv, afectarea miocardică rezultată este adesea denumită leziune de ischemie/reperfuzie. Dovezile că reperfuzia în sine este dăunătoare inimii provine din studii care au arătat că anumite fenomene se manifestă mai întâi în faza de reperfuzie (no-reflow, aritmii ventriculare) și apoi se agravează pe măsură ce faza de reperfuzie progresează. În plus, studiile de terapii administrate numai în momentul sau numai în timpul fazei de reperfuzie care au ca rezultat un anumit beneficiu oferă, de asemenea, dovezi că reperfuzia în sine are efecte dăunătoare. Exemplele includ administrarea de captatori de radicali de oxigen la reperfuzie, ceea ce are ca rezultat o funcție îmbunătățită a miocardului asomat; inițierea hipotermiei la 30 de minute după reperfuzie care are ca rezultat o reducere a zonei de nereflux; și administrarea unui agent farmacologic la pacientul supus postcondiționării la reperfuzie, care are ca rezultat o reducere a dimensiunii infarctului miocardic. În acest capitol, descriem patobiologia și manifestările clinice ale leziunii de reperfuzie; precum şi strategiile terapeutice pentru care studiile sunt finalizate sau în curs de desfăşurare. Patobiologia vindecării infarctului este descrisă în Capitolul 4. Remodelarea adversă a miocardului după infarctul miocardic (IM) este abordată în Capitolul 36.

COMPONENTE PATOLOGICE ŞI CLINICE ALE LEZIUNII DE REPERFUZIE reperfuzia propriu-zisă. Cu toate acestea, încă punem la îndoială semnificația și importanța leziunii letale ale celulelor miocardice cauzate de reperfuzie și abordăm această incertitudine mai târziu în acest capitol (a se vedea secțiunea despre Leziunea letală a celulelor miocardice cauzată de reperfuzie).

Miocard uluit

Miocardul uluit se referă la miocardul care a fost supus unei perioade de ischemie care are ca rezultat leziuni reversibile (adică, celulele devin ischemice, dar nu sunt necrotice) în care după reperfuzie există o disfuncție contractilă prelungită, dar tranzitorie. În studiile timpurii în modelele canine de ocluzie a arterei coronare proximale urmate de reperfuzie, episoadele de ischemie de 5 până la 15 minute au dus la anomalii ale mișcării peretelui regional care au persistat timp de câteva ore până la zile, în ciuda absenței morții celulare. Prin urmare, în astfel de experimente, miocardul s-a comportat ca și cum ar fi „uimit” de un episod scurt de ischemie urmat de reperfuzie. Întreaga zonă hipoperfuzată a miocardului este descrisă ca zonă cu risc (Figura 24-1A). Cu toate acestea, atunci când ocluzia arterei coronare este prelungită, apare o leziune celulară ireversibilă, care are ca rezultat infarct (Figura 24-1B).

Se crede că mecanismul de asomare implică leziuni cauzate de eliberarea de specii reactive de oxigen și de supraîncărcarea cu calciu care are loc în stadiile incipiente ale reperfuziei, ceea ce are ca rezultat o reacție redusă a aparatului contractil la calciu. Absorbția de calciu de către reticulul sarcoplasmatic pare să fie afectată în miocardul uluit și ar putea contribui la disfuncția contractilă. Observația că terapia cu captatori de radicali de oxigen la reperfuzie îmbunătățește funcția susține conceptul că uimirea este o formă de leziune

funcțională de reperfuzie. Exemplele clinice de miocard uluit includ: (1) recuperarea lentă a miocardului salvat în peretele exterior al ventriculului după terapia trombolitică sau terapia de intervenție coronariană percutanată (PCI) pentru IM cu supradenivelarea ST (STEMI); (2) recuperarea lentă a funcției ventriculare după proceduri de bypass cardiopulmonar; (3) anomalii persistente ale mișcării peretelui regional după ischemie indusă de efort sau umflarea prelungită a balonului de angioplastie în timpul PCI; și (4) recuperarea lentă a funcției la cei cu cardiomiopatie Takotsubo.

Leziuni reversibile
(fără moarte celulară)

Leziuni ireversibile
(moarte celulară)

Zona fără reflux în infarct

Țesut infarctat

Țesut viabil în zona de risc, salvat prin reperfuzie, dar uluit

Miocard nonischemic

FIGURA 24-1 (A) Schema unei secțiuni transmurale a inimii după o scurtă perioadă de ischemie (<20 minute). Moartea celulară nu are loc (leziune reversibilă), dar țesutul este uluit și pot apărea aritmii de reperfuzie. (B) Schema unei secțiuni transmurale a ventriculului stâng derivată din studiile în modelul canin anesteziat de ocluzie și reperfuzie coronariană proximală. După 40 până la 60 de minute de ischemie, afectarea celulară ireversibilă este limitată la subendocard. O zonă mai mică de nereflux este prezentă în regiunea necrotică. Dacă reperfuzia este întârziată cu 90 de minute, regiunea necrotică se extinde de la subendocard la mijlocul miocardului în zona de risc ischemic, însoțită de o expansiune a regiunii fără reflux. După 3 până la 6 ore de ischemie, necroza devine aproape transmurală, iar regiunea fără reflux, deși este conținută în zona necrotică, devine mai mare. AR, Zona de risc; LVC, cavitatea ventriculară stângă.

Aritmii de reperfuzie

Laboratorul nostru și alții au observat că reperfuzia, după o scurtă perioadă de ischemie (doar 5 minute în modelul de șobolan anesteziat), are ca rezultat un baraj de aritmii ventriculare, inclusiv tahicardie ventriculară polimorfă și fibrilație ventriculară. Eliberarea radicalilor toxici de oxigen în momentul reperfuziei, precum și tulburările electrolitice (inclusiv supraîncărcarea cu sodiu și calciu a cardiomiocitelor) pot contribui la apariția acestor aritmii. În plus, în primele secunde de reperfuzie, neomogenitatea amplitudinii și duratei potențialului de acțiune în zona ischemică anterior și zona de frontieră ar putea contribui la aritmii legate de reintrare. Anumite terapii introduse în momentul reperfuziei, cum ar fi postcondiționarea (episoade tranzitorii de reocluzie coronariană scurtă și reperfuzie) diminuează semnificativ aritmiile induse de reperfuzie. Aritmii de reperfuzie, inclusiv ritmuri idioventriculare accelerate, tahicardie ventriculară și bătăi premature ventriculare, au fost observate la pacienții după terapia de reperfuzie pentru STEMI (vezi capitolul 28). Exploziile de aritmii ventriculare induse de reperfuzie pot fi asociate cu infarcte mai mari și pot reprezenta un biomarker al leziunii de reperfuzie.6 Aritmiile de reperfuzie pot reprezenta, de asemenea, o problemă potențial nerecunoscută în stabilirea inversării vasospasmului coronarian (cum ar fi în angina Prinzmetal), care este urmată, în cazuri rare, de moarte subită7.

Fenomenul No-Reflow și Obstrucția Microvasculară

Patobiologie

Fenomenul de non-reflow se referă la incapacitatea de a perfuza porțiuni ale miocardului din cauza obstrucției microvasculare după redeschiderea cu succes a unei artere coronare epicardice proximale închise.8 Colorantul fluorescent, tioflavina S, este utilizat la modelele animale pentru a arăta zona anatomică de nereflux (Figura 24-2). Într-un studiu efectuat pe canini anesteziați la mijlocul anilor 1970, am observat că atunci când artera coronară circumflexă proximală a fost oclusă timp de 90 de minute, urmată de reperfuzie, tioflavina S, injectată în sistemul vascular, nu a reușit să pătrundă în subendocardul acestor perete posterior al ventriculului stâng al peretelui ventricular stâng posterior2. zonele fără reflux au evidențiat capilare cu umflare focală a endoteliului sau „blebs” care păreau a obstructiona fluxul sanguin. Zone de hemoragie microvasculară cu extrudarea globulelor roșii în interstițial

s-au observat și spațiul adiacent golurilor endoteliale. Ocazional, capilarele păreau să fie comprimate de cardiomiocite umflate adiacente, iar vasele deteriorate păreau să fie obturate de tactoizi de fibrină, trombocite și neutrofile. Este probabil ca cauza lipsei de reflux să fie deteriorarea structurală a microvascularizației din zona MI (Figura 24-4). Mărimea zonei de nereflux în cadrul infarctului este corelată cu durata ocluziei coronariene (Figura 24-1B). Am arătat că streptokinaza, activatorul de plasminogen tisular sau dabigatran9 nu au putut împiedica refluxul. Mărimea zonei fără reflux s-a extins timp de câteva ore după reperfuzia arterei coronare proximale, patentate.8 Creșterea zonei anatomice fără reflux, care a fost evaluată prin injectarea de colorant fluorescent în sistemul

vascular, a fost însoțită de o deteriorare a fluxului sanguin miocardic regional în această zonă. no-reflow este o formă de leziune de reperfuzie.

Un aflux de electroliți, lichid, calciu și specii reactive de oxigen în primele minute ale reperfuziei poate duce la deteriorarea celulelor endoteliale, inclusiv

edem focal și difuz și eventuala ruptură a celulelor endoteliale care apoi blochează fluxul. Zona de nu-reflux se extinde rapid în exterior în interiorul regiunii infarctate, stabilizându-se în cele din urmă la aproximativ 2 până la 8 ore. În general, am observat că zona de nereflux este conținută în zona MI (moartea celulelor miocitelor). Nu credem că noreflow contribuie direct la moartea celulelor miocitelor. Cu toate acestea, studiile experimentale și clinice sugerează din ce în ce mai mult că fenomenul de no-reflow este un marker important de prognostic. Cu cât este mai mare gradul de nereflux, cu atât era mai probabil să apară expansiunea infarctului miocardic și remodelarea ventriculului stâng.8 Această observație are sens intrinsec; dacă elementele sanguine nu pot accesa zona de resturi necrotice, vindecarea cicatricei este afectată.

Manifestări clinice

No-reflow este acum bine documentat la pacienți și se manifestă clinic la până la 30% dintre cei supuși terapiei de reperfuzie pentru IM acut.8 Mai multe tehnici imagistice, inclusiv imagistica nucleară (vezi capitolul 32), contrastul ecografic (vezi capitolul 31) și imagistica prin rezonanță magnetică (vezi capitolul 33) au vizualizat zone anatomice de obstrucție microvasculară la pacienți. Similar cu constatările din studiile experimentale pe animale, zonele de nereflux observate la oameni sunt de obicei subendocardice până la mijlocul miocardic și par a fi limitate la zona necrotică. Ca și în studiile pe animale, prezența noreflow-ului la pacienți este asociată cu o dilatare mai mare a ventriculului stâng și remodelare adversă a ventriculului stâng, precum și cu un rezultat clinic mai rău, inclusiv rate mai mari de mortalitate și insuficiență cardiacă mai congestivă.10-14 Unele studii au arătat că dimensiunea zonei de nereflux este un marker al rezultatului clinic slab, independent de mărimea IM.12-14.

No-reflow la om este complicat de faptul că în timpul PCI, fragmentele aterosclerotice și trombii se pot desprinde și pot provoca embolizare distală, ceea ce contribuie la obstrucția microvasculară distală suplimentară. În laboratorul de cateterism poate fi observată lipsa refluxului chiar și în timpul angioplastiilor coronariene neemergente sau procedurilor de stentare. În laboratorul de cateterism, fluxul lent într-o arteră coronară epicardică, altfel patentă, și gradul redus de blush miocardic sunt semne de reflux scăzut sau nu și prezic un rezultat slab.

TABELUL 24-1 Mecanisme potențiale ale leziunii letale ale miocitelor din cauza reperfuziei

Un aflux de sodiu, calciu sau apă în miocite cu membrane sarcolemale permeabile, ducând la supraîncărcarea de volum și calciu a celulelor și a organelelor celulare, cum ar fi mitocondriile

Deteriorarea membranelor și structurilor celulare din cauza generării de specii reactive de oxigen în momentul reperfuziei

Deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale în timpul reperfuziei

Hipercontractură a miocitelor din cauza supraîncărcării cu calciu cu formarea de benzi de contracție

Modificări ale pH-ului care apar cu reperfuzie

Daune cauzate de prezența citokinelor inflamatorii și infiltrarea neutrofilelor în zona reperfuzată ischemică anterior

Leziune letală a celulelor miocardice cauzată de reperfuzie

A patra, cea mai importantă, dar încă controversată componentă a leziunii de reperfuzie este leziunea letală a celulelor miocardice cauzată de reperfuzia însăși. În acest construct, cardiomiocitele sunt rănite, dar încă vii la sfârșitul ischemiei. Cu toate acestea, odată ce apare reperfuzia, cardiomiocitele devin rănite ireversibil și mor din cauza actului de reperfuzie. Mecanismele potențiale în care reperfuzia ar putea face ca un cardiomiocit lezat reversibil să devină rănit ireversibil (mort) sunt enumerate în Tabelul 24-1. În special, generarea de radicali liberi de oxigen și deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale în timpul reperfuziei sunt considerate a fi contribuitori importanți la ischemie/leziuni de reperfuzie și au devenit ținte pentru terapie (vezi secțiunea Prevenirea și gestionarea leziunilor de reperfuzie). Porul de tranziție al permeabilității mitocondriale este un megacanal cu conductivitate mare care este închis în condiții fiziologice, dar se deschide ca răspuns la modificările potențialului membranei mitocondriale, speciile reactive de oxigen și concentrația crescută de calciu. Se crede că deschiderea porului este un eveniment cheie în inițierea morții celulare apoptotice.

Sprijinul pentru conceptul că leziunea letală a reperfuziei cardiomiocitelor este un fenomen real vine în mare parte din studiile în care terapiile administrate chiar la sau cu puțin timp înainte de reperfuzie reduc și mai mult dimensiunea IM peste și dincolo doar de reperfuzie.1-15 Cu toate acestea, puține studii clinice au arătat un astfel de beneficiu. Agravarea durerii toracice sau reelevarea ST

segmentele de pe electrocardiogramă la reperfuzie sunt uneori interpretate ca o manifestare clinică a leziunii de reperfuzie.

PREVENIRE ȘI MANAGEMENT

A LEZIUNII DE REPERFUZIE

Prevenirea și gestionarea leziunilor de ischemie/reperfuzie sunt discutate în cele ce urmează. Intervențiile pentru atingerea acestor obiective pot fi împărțite în cele care sunt direcționate către gestionarea manifestărilor clinice ale leziunii de reperfuzie, cum ar fi susținerea contractilității în stabilirea asomării miocardice, tratarea aritmiilor de reperfuzie

sau limitarea dimensiunii infarctului și acele intervenții care vizează prevenirea leziunii de reperfuzie în sine. În prezent, toate terapiile din această din urmă categorie sunt doar investigaționale.

Intervenții generale pentru gestionarea complicațiilor ischemiei/ leziunilor de reperfuzie

Miocard uluit

Miocardul uluit poate fi prevenit prin evitarea episodului inițial de ischemie. Uimirea a fost tratată cu succes prin administrarea de agenți de captare a radicalilor de oxigen în momentul reperfuziei. În plus, miocardul uluit poate fi depășit prin utilizarea medicamentelor inotrope. Deoarece miocardul uluit este un fenomen tranzitoriu și răspunde la medicamentele inotrope, acesta poate fi de obicei gestionat în cadrul clinic cu titrarea adecvată a unor astfel de medicamente.

Aritmii de reperfuzie

În general, aritmiile de reperfuzie care apar în cadrul IM sunt susceptibile de terapie și, în majoritatea cazurilor, nu reprezintă o problemă clinică majoră. Studiile din laboratorul nostru au arătat că aritmiile ventriculare induse de reperfuzie răspund la tratamentul cu lidocaină, sotalol, ranolazină și postcondiționare.16-17

Intervenții care vizează reducerea obstrucției microvasculare

În general, am observat că majoritatea agenților care reduc dimensiunea MI reduc, de asemenea, dimensiunea zonei fără reflux din zona de risc ischemic. Câteva terapii s-au remarcat prin capacitatea lor de a reduce lipsa refluxului, chiar și atunci când sunt administrate relativ târziu în timpul ocluziei sau chiar după ce a început reperfuzia.

Hipotermie

Când hipotermia a fost introdusă devreme în timpul unui protocol de ocluzie/reperfuzie a arterei coronare la iepure, a redus atât dimensiunea MI, cât și extinderea zonei anatomice de nereflux. Când hipotermia a fost introdusă cu 5 minute înainte sau cu 5 minute după reperfuzie, nu a reușit să reducă dimensiunea MI, dar a redus totuși lipsa refluxului. Într-un studiu, am introdus hipotermia la 30 de minute după reperfuzie. Din nou, nu a avut nici un efect asupra dimensiunii MI, dar a redus totuși aria de nereflux2,18

Agenți care influențează radicalii liberi

Bendavia (Stealth Biotherapeutics, Newton, Mass.), o peptidă de țintire mitocondrială administrată la reperfuzie, a dus la o tendință nesemnificativă de reducere a dimensiunii infarctului, dar a redus și zona anatomică de nereflux pentru dimensiunea oricărei zone de risc ischemic.19. de ocluzie a arterei coronare proximale și 4 ore de reperfuzie, nu a redus dimensiunea IM, dar a redus leziunea microvasculară și a redus, de asemenea, refluxul scăzut. Toate aceste studii arată că administrarea terapiei la sau aproape de momentul reperfuziei, sau chiar după reperfuzie reduce lipsa refluxului și leziunile microvasculare,

oferă un sprijin suplimentar pentru conceptul că no-reflow este o adevărată formă de leziune de reperfuzie.

Diverse terapii care au demonstrat un oarecare succes în ameliorarea refluxului scăzut sau nu după cateterizarea cardiacă includ vasodilatatoare (de exemplu, nitroprusiatul, adenozină și blocantele canalelor de calciu) cum ar fi verapamilul, diltiazemul și altele.14

Intervenții care vizează prevenirea leziunilor de reperfuzie care provoacă necroză celulară

Tratamentul primar al STEMI acut ar trebui să fie reperfuzia precoce și completă a arterei coronare epicardice vinovate ocluzate (vezi capitolul 13). Reperfuzia salvează țesutul, are un impact substanțial asupra dimensiunii infarctului și îmbunătățește rezultatul clinic. Cu toate acestea, dacă actul de reperfuzie ucide și o anumită populație de cardiomiocite care plutește între viață și moarte, atunci eforturile de reducere a acestei leziuni de reperfuzie ar putea îmbunătăți și mai mult rezultatul (Figura 24-5). Numeroase studii clinice au încercat să reducă și mai mult dimensiunea IM prin administrarea de terapii adjuvante în apropierea momentului de reperfuzie pentru a atenua leziunea de reperfuzie.20-25 Există o listă lungă de agenți care s-au arătat promițători în studiile preclinice, dar care au eșuat în studiile clinice. Am descris anterior aceste încercări și am discutat motivele pentru care aceste încercări ar putea fi eșuat.21-25

Terapiile care au fost utilizate clinic în încercarea de a reduce dimensiunea MI prin inhibarea leziunii de reperfuzie au inclus captatori de radicali de oxigen, blocanți de calciu și agenți antiinflamatori. Studiile timpurii cu aceștia și alți agenți au dat în primul rând rezultate negative. Un motiv pentru eșecul studiilor timpurii este probabil că terapia a fost administrată prea târziu după reperfuzie. În general, am observat că majoritatea terapiilor care vizează reducerea mărimii IM funcționează doar atunci când sunt prezente suficient de devreme pentru a proteja miocardul în cel puțin o parte a fazei ischemice și sunt prezente în momentul reperfuziei. Deoarece generarea de radicali de oxigen, supraîncărcarea cu sodiu și calciu și edemul miocardic apar în câteva secunde de la eliberarea unei ocluzii a arterei coronare, terapiile care vizează aceste fenomene adverse de reperfuzie trebuie să fie prezente în faza incipientă a reperfuziei pentru a conferi un beneficiu. În ciuda numărului substanțial de studii clinice care nu au reușit să arate un beneficiu al strategiilor de reducere a leziunilor de reperfuzie, unele studii au avut rezultate mai promițătoare.

Tabelul 24-226-52 prezintă studii clinice selectate care sugerează că unii, dar nu toți, agenții adjuvanti și manevrele administrate în apropierea momentului de reperfuzie au redus dimensiunea MI peste și dincolo de reperfuzie numai. În special, administrarea de dispozitive de închidere a porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale (de exemplu, ciclosporină sau protocoale de postcondiționare, cu scurte

expansiunea, dilatarea cavității VS, formarea anevrismului VS și hipertrofia excentrică a țesutului neinfarctat (stânga jos). Dacă se administrează agenți pentru a reduce dimensiunea infarctului sau dacă se instituie reperfuzia precoce, dimensiunea infarctului

poate fi limitată (prima secțiune transversală de VS este prezentată în coloana din dreapta). Pe termen lung, acest infarct mai mic se va micșora în dimensiune, cu un minim de țesut cicatricial subendocardic și țesut substanțial viabil rămânând în peretele miocardic mijlociu. Remodelarea VS va fi minimizată cu mai puțină subțiere a peretelui infarctului, mai puțină dilatare VS și mai puțină hipertrofie excentrică. În plus, funcția LV va fi mai bine păstrată. (Din Kloner RA: Starea actuală a traducerii clinice a agenților cardioprotectori pentru infarctul miocardic acut. Circ Res 113:451, 2013.)

episoadele de reocluzie și reperfuzie a arterei coronare) sau agenții farmacologici legați de calea kinazei de salvare a leziunilor de reperfuzie (RISK), administrați chiar la sau cu puțin timp înainte de reperfuzie) au redus semnificativ dimensiunea IM1. Unii dintre acești agenți par să îmbunătățească, de asemenea, rezultatul clinic. Datorită acestor rezultate, unii experți au atribuit până la 50% din toate decesele celulare asociate cu IM în contextul ischemiei/reperfuziei ca fiind cauzate de reperfuzie, mai degrabă decât de leziuni ischemice.1

Cu toate acestea, este important de subliniat că, în majoritatea studiilor, nu este posibil să se determine dacă beneficiile observate s-au datorat unei reduceri a leziunii ischemice inițiale, unei reduceri a leziunii de reperfuzie sau unei combinații a celor două. În multe dintre aceste studii, terapiile au fost începute înainte de reperfuzie (vezi Tabelul 24-2); astfel, terapiile administrate în timpul fazei ulterioare a unui episod de ischemie ar fi putut conferi beneficii prin protejarea inimii în timpul fazelor critice ale insultei ischemice, mai degrabă decât prin protejarea inimii numai în timpul fazei de reperfuzie. Există câteva excepții în care terapia nu a început decât după ce a început reperfuzia. Intervenții selectate de interes deosebit în evoluția acestui domeniu sunt discutate în paragrafele următoare.

Postcondiționare

Postcondiționarea a redus dimensiunea IM în cel puțin trei studii prospective.26-28 Din cauza momentului de intervenție, postcondiționarea funcționează în mod plauzibil numai în faza de reperfuzie. Cu toate acestea, în alte studii, postcondiționarea a fost ineficientă.29-30 În propriul nostru laborator, deși postcondiționarea a fost foarte eficientă în reducerea aritmiilor ventriculare induse de reperfuzie, a fost ineficientă în reducerea dimensiunii IM.

Ciclosporină A

Se crede că atât postcondiționarea, cât și ciclosporina A împiedică deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale în timpul fazei timpurii a reperfuziei (vezi secțiunea despre Leziunea letală a celulelor miocardice cauzată de reperfuzie). Deschiderea acestui por a fost legată de leziuni mitocondriale și leziuni de reperfuzie (vezi Tabelul 24-1). Studiile mici timpurii cu ciclosporină A au sugerat că administrarea ciclosporinei A la reperfuzie a redus dimensiunea MI, așa cum a fost evaluat atât prin biomarkeri cardiaci seriali ai necrozei, cât și prin imagistica prin rezonanță magnetică. Cu toate acestea, într-un studiu realizat de Ghaffari și colegii31 în care ciclosporina A a fost administrată chiar înainte de terapia fibrinolitică la 101 pacienți cu STEMI, nu s-a observat niciun beneficiu

(vezi Tabelul 24-2). Un studiu randomizat amplu al ciclosporinei A (n = ~ 975) la pacienții cu STEMI numit CIRCUS (Cyclosporin and Prognosis in Acute Myocardial Infarct Patients; NCT01502774) a fost recent raportat ca negativ, fără niciun beneficiu clinic al ciclosporinei A.

IV

Complicații în spital și evaluare

TABELUL 24-2 Exemple de studii clinice majore ale intervențiilor farmacologice care vizează reducerea

AUC, Aria sub curbă; CK, creatin kinaza; IS, dimensiunea infarctului; IM, infarct miocardic; pts, pacienti; PCI, intervenție coronariană percutanată.

Bendavia

Bendavia este un agent care vizează membrana mitocondrială internă; stabilizează configurația lanțului de transport electoral și reduce formarea de specii reactive de oxigen în timpul ischemiei/reperfuziei. Atunci când este administrat înainte de reperfuzie, a dus la o tendință modestă de reducere a dimensiunii infarctului (~11%) în modelul nostru de iepure.19 A dus la o reducere de aproximativ 18% a dimensiunii infarctului la animalele cu zone de risc ischemic de peste 20% (P = 0,09). Bendavia a dus la reduceri mai mari ale infarctului

mărimea atunci când a fost administrată la reperfuzie în alte modele și în alte laboratoare (la cobai, oaie, șobolani, iepuri).19 Cu toate acestea, într-un studiu clinic recent, Bendavia nu a redus semnificativ dimensiunea infarctului.53

Alte abordări farmacoterapeutice

Au fost studiate hiperoxemia terapeutică în infarctul miocardic acut cu terapie hiperoxemică (AMIHOT)32,33 și peptida natriuretică atrială25, inițierea începând după reperfuzie; ambele terapii demonstrate

efecte favorabile. Prin urmare, beneficiile raportate ale acestor agenți ar trebui să reprezinte o reducere a leziunii letale ale celulelor miocardice. Am observat un semnal care a sugerat că o anumită salvare a țesutului a avut loc atunci când olmesartan54 a fost administrat cu puțin timp înainte de reperfuzie. Deoarece olmesartanul a fost administrat cu 5 minute înainte de reperfuzie, nu am putut exclude că a avut loc un anumit grad de salvare din cauza cardioprotecției în ultimele minute de ischemie. În mod similar, terapiile, cum ar fi precondiționarea la distanță, hipotermia, adenozina, exenetida, glucoză-insulină-potasiu (GIK), ciclosporină intravenoasă și metoprolol34-53, au redus dimensiunea infarctului și/sau au avut efecte clinice benefice (vezi Tabelul 24-2). Cu toate acestea, deoarece acești agenți au fost toți inițiați înainte de reperfuzie, cel puțin o parte din orice beneficiu ar fi putut fi cauzată de terapia în timpul ischemiei, mai degrabă decât în timpul reperfuziei singure.25

Hipotermie

Hipotermia terapeutică a redus în mod constant dimensiunea MI în laboratorul nostru. Cu toate acestea, trebuie să fie prezent în timpul fazei ischemice, iar înainte de reperfuzie trebuie să se obțină un grad adecvat de reducere a temperaturii pentru ca intervenția să fie eficientă. Studiile la om (vezi Tabelul 24-2) sugerează, de asemenea, că reducerea temperaturii centrale la mai puțin de 35°C în infarctele anterioare, împreună cu reperfuzia în timp util, poate reduce dimensiunea MI. Problema a fost cum să se obțină hipotermie rapidă. O tehnică numită Thermosuit (Life Recovery Systems, Kinnelon, NJ) (deja aprobată de Food and Drug Administration pentru tratarea hipertermiei) folosește răcirea prin imersie-convecție și este capabilă să reducă temperatura centrală la nivelurile dorite la oameni în aproximativ 20 de minute. Hipotermia terapeutică obținută prin tehnica Thermosuit rămâne cea mai eficientă terapie pentru reducerea dimensiunii infarctului în laboratorul nostru.18

Importanța timpului de administrare

În ciuda puținelor succese aparente descrise anterior, grupul nostru a observat mai puține dovezi pentru capacitatea agenților de a reduce dimensiunea MI atunci când sunt administrați numai în momentul reperfuziei. Majoritatea agenților cardioprotectori pe care i-am testat au necesitat ca agentul să fie prezent pentru cel puțin o parte a fazei ischemice.2-55 Nu am putut verifica că postcondiționarea sau captatorii de radicali de oxigen administrați la reperfuzie reduc dimensiunea MI. Hipotermia a redus dimensiunea infarctului când a fost prezentă în cel puțin o treime din timpul ischemic, dar când a fost inițiată după începerea reperfuziei, nu a reușit să reducă dimensiunea infarctului, deși a redus zona de nereflux2. nitritul și inhibitorul fosfodiesterazei-5, sildenafilul, nu au reușit să reducă dimensiunea IM atunci când au fost administrate cu puțin timp înainte de reperfuzie.56,57.

Lecții învățate din studiile anterioare

Dacă agenții adjuvanti funcționează numai în timpul ischemiei, în timpul reperfuziei sau în timpul ambelor poate să nu fie o întrebare atât de crucială. Terapiile pot fi începute fie în laboratorul de cateterism, fie în departamentul de urgență înainte de deschiderea arterei coronare asociate infarctului, asigurându-se că o parte din perioada ischemică este tratată. Unele studii, precum cele care au evaluat precondiționarea ischemică la distanță37 și glucoză-insulină-potasiu38, au arătat fezabilitatea începerii terapiei chiar înainte ca un pacient cu IM acut să fie internat în spital. Prin urmare, terapiile adjuvante ar putea fi instituite în timpul fazei ischemice, fazei de reperfuzie sau ambelor, protejând pacientul de leziuni de ischemie/reperfuzie. În plus, ar putea fi naiv să credem că trebuie administrat un singur agent adjuvant pentru a proteja în continuare împotriva leziunilor de ischemie/reperfuzie. De exemplu, poate că o intervenție cum ar fi hipotermia sau metropololul, care poate reduce cererea de oxigen în timpul ischemiei, ar trebui administrată în timpul fazei ischemice, iar apoi un agent de închidere a porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale, cum ar fi ciclosporina, sau un agent de protecție mitocondrial care reduce generarea de oxigen reactiv în timpul fazei de reperfuzie, ar trebui să fie administrat (de ex., Bendavia reperfuzie). Cu alte cuvinte, ar putea fi necesar un cocktail de compuși pentru a reduce în mod optim dimensiunea MI. Am observat că o combinație de hipotermie, precondiționare și inhibarea schimbului de sodiu-hidrogen a redus profund dimensiunea MI la niveluri mai mari decât s-ar fi așteptat cu oricare dintre acești agenți administrați singur.

REZUMAT

Insuficiență cardiacă și șoc cardiogen după infarctul miocardic

David A. Morrow și Erin A. Bohula

INTRODUCERE

Infarctul miocardic (IM) este definit de necroza miocitelor. Dacă este mare pe teritoriul său sau critică în locația sa, această leziune poate duce la pierderea funcției contractile sau la alte complicații structurale (vezi capitolul 26) care au ca rezultat un debit cardiac

insuficient și, în consecință, insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen. În ciuda progreselor semnificative în managementul acut al IM, insuficiența cardiacă incidentă apare încă la 10% până la 30% dintre pacienți în timpul spitalizării inițiale pentru IM acut și este asociată cu un risc ajustat de cel puțin două ori mai mare de deces în spital, comparativ cu pacienții fără insuficiență cardiacă.1-2. rata.3-4

Acest capitol trece în revistă înțelegerea actuală a evaluării epidemiologiei fiziopatologice și a managementului insuficienței cardiace și șocului cardiogen după IM. Complicațiile mecanice ale IM sunt detaliate în Capitolul 26. Implementarea suportului circulator asistat mecanic pentru șocul cardiogen după IM este discutată în Capitolul 27.

Definirea și clasificarea insuficienței cardiace și șocul cardiogen

Insuficiența cardiacă după infarct miocardic este un sindrom clinic definit de obicei prin dovezi de congestie venoasă pulmonară sau venoasă centrală. Șocul cardiogen este caracterizat prin congestie și perfuzie inadecvată a țesuturilor sau a organelor terminale secundare insuficienței cardiace. Această reducere a perfuziei are ca rezultat o scădere a transportului de oxigen și nutrienți către țesuturi, care, dacă este gravă sau prelungită, poate duce la disfuncție multiorganică și moarte. Criteriile general acceptate pentru șoc includ (1) hipotensiune arterială sinceră sau relativă definită de o tensiune arterială sistolica sub 80 sau 90 mm Hg sau de o reducere a tensiunii arteriale medii de 30 mm Hg; (2) indice cardiac inadecvat definit sub 1,8 L/min/m2 fără suport mecanic sau farmacologic sau mai mic de 2,2 L/min/m2 cu suport; (3) presiuni terminale diastolice crescute pe partea dreaptă (mai mare de 10 până la 15 mm Hg) și/sau stânga (mai mare de 18 mm Hg) a inimii; și (4) dovezi de hipoperfuzie de organ terminal.5 Hipoperfuzia de organ terminal se poate manifesta ca stare mentală alterată, scăderea producției de urină, leziuni renale acute; extremități reci sau pete, leziuni hepatice acute sau acidoză lactică.

Insuficiența cardiacă și șocul cardiogen pot fi clasificate în funcție de severitate folosind unul dintre mai multe sisteme de clasificare (Tabelul 25-1). Sistemul de clasificare Killip, derivat în mod specific la pacienții cu infarct miocardic acut, este definit de constatările examenului fizic în concordanță cu insuficiența cardiacă.6 Clasa Killip I se caracterizează prin absența insuficienței cardiace; clasa II este în concordanță cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (galop S3, râuri pulmonare sau distensie venoasă jugulară); insuficiența cardiacă de clasa III include edem pulmonar evident; iar clasa IV este definită ca șoc cardiogen. Clasificarea Killip are o relație puternică gradată cu mortalitatea după IM acut, în sensul că pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III au un risc de 4 ori mai mare de deces în spital, iar cei cu șoc cardiogen, un risc de 10 ori mai mare. limitare ușoară (clasa II NYHA), limitare marcată fără simptome în repaus (clasa III NYHA) și, respectiv, simptome cu efort minim sau simptome în repaus (clasa IV NYHA). Clasa NYHA este, de asemenea, un marker al severității insuficienței cardiace și, prin urmare, este asociată cu supraviețuirea.6 În cele din urmă, anchetatorii de la Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) au dezvoltat un sistem de clasificare bazat pe o combinație de semne, simptome și nivelul de suport terapeutic, cu scopul de a perfecționa descrierea clasei NYHA III-IV și de a beneficia de pacienții de șoc avansat ca astfel de

populații cardiace care ar putea beneficia cel mai bine de pacienții care ar putea beneficia de pacientii cu șoc avansat. transplant și suport circulator mecanic (MCS).7 Profilurile INTERMACS (Tabelul 25-1) variază de la clasa NYHA III (INTERMACS 7), efort limitat, intoleranță la efort, simptome în repaus, stabile, dar dependente de inotropi, declin progresiv la inotropi, până la șoc cardiogen critic (INTERMACS).

INTERMACS

Profil 1 Soc cardiogen critic („crash and burn");

hipotensiunea care pune viața în pericol, în ciuda creșterii rapide a suportului inotrop

Profilul 2 Declin progresiv („alunecare pe inotropi");

scăderea funcției în ciuda suportului inotrop intravenos

Profilul 3 Stabil, dar dependent de inotrop („dependent

stabilitate"); tensiune arterială stabilă, funcția organelor și simptome pe suport inotrop intravenos continuu sau suport circulator temporar sau ambele cu eșec repetat de înțărcare

Profilul 4 Simptome de repaus; stabilizat aproape de normal

starea de volum, dar prezintă simptome zilnice în repaus sau în timpul activităților vieții zilnice (ADL)

Profilul 5 Intolerant la efort („housebound"); confortabil

în repaus sau cu ADL, simptome cu orice activitate ulterioară

Profil 6 Efort limitat („mers rănit"); oboseli

după primele câteva minute de orice altceva dincolo de activitatea minoră

Profil 7 Advanced NYHA III

INTERMACS, Registrul interagenții al suportului circulator asistat mecanic; NYHA, Asociația Inimii din New York.

EPIDEMIOLOGIE ȘI REZULTATE

Insuficiența ventriculară stângă este mecanismul predominant al insuficienței cardiace la aproximativ 75% dintre pacienții la care șocul se dezvoltă după infarct miocardic (Figura 25-1).8 Cauzele mecanice ale insuficienței cardiace și șocului (vezi capitolul 26), inclusiv ruptura septului ventricular, insuficiența mitrală severă și ruptura peretelui liber cu tamponada, reprezintă 12% din cazuri, insuficiența ventriculară dreptă predominantă.

Incidență și factori de risc

În funcție de caracteristicile populației studiate și de definițiile insuficienței cardiace aplicate, incidența insuficienței cardiace de nou debut după infarct miocardic acut este estimată la 10% până la 30%.1 De exemplu, în patru studii majore de fibrinoliză, 13% dintre cei 61.041 de pacienți care prezentau infarct miocardic cu supradenivelare (STEMI) au avut insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă fără șoc la internare, 29% la internare. Din 13.707 de pacienți din Registrul Global al Registrului de evenimente coronariene acute (GRACE) fără insuficiență cardiacă anterioară sau șoc cardiogen, 13% dintre pacienții care prezentau un sindrom coronarian acut au avut insuficiență cardiacă de clasa II sau III Killip, iar insuficiența cardiacă s-a dezvoltat cu încă 5% în timpul spitalizării inițiale.9

Datele disponibile sunt contradictorii în ceea ce privește tendințele insuficienței cardiace incidente fără șoc după IM acut, cu unele dovezi care susțin o scădere a insuficienței cardiace precoce datorită strategiilor de reperfuzie îmbunătățite, dar o creștere a ratelor insuficienței cardiace cronice datorită supraviețuirii crescute a pacienților cu afectare substanțială a ventriculului stâng. a scăzut cu 9% la pacienții cu STEMI și cu 6,9% la pacienții cu IM fără supradenivelarea ST (NSTEMI) între 1999 și 2006. În acest registru, predictorii de insuficiență cardiacă incidentă în cadrul sindroamelor coronariene acute au inclus vârsta înaintată, infarct miocardic anterior, boala aterosclerotică în cazul diabetului zaharat non-coronarian și infarct miocardic necoronar, frecvența crescută a inimii vasculare și anginoase. Alte studii au identificat disfuncția sistolică a ventriculului stâng și dimensiunea infarctului ca predictori ai insuficienței cardiace cu debut nou după IM.10,11

Incidența șocului cardiogen care complică IM acut este în scădere, o tendință care se poate referi și la utilizarea sporită a strategiilor de reperfuzie mai eficiente (vezi capitolul 13). De exemplu, într-un registru de 13.663 de rezidenți din Worcester, Massachusetts, internați cu infarct miocardic acut, incidența șocului cardiogen a scăzut de la 7,3% în 1975 la aproximativ 5% în 20054 (Figura 25-2). În mod similar, o analiză a datelor pentru 7531 de pacienți din trei registre franceze a raportat că incidența a scăzut de la 6,9% în 1995 la 5,7% în 2005; o perioadă în care rata PCI a crescut dramatic.3

Șocul cardiogen apare mai frecvent în cadrul STEMI decât NSTEMI, cu rate estimate de 5% până la 8% și, respectiv, 2% până la 3%.5 Alți factori de risc pentru dezvoltarea șocului cardiogen, identificați în registrele franceze și daneze, includ vârsta înaintată, sexul feminin, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, infarct miocardic anterior, insuficiența cardiacă, IM anterior, blocul ventricular stâng și ram redus5, blocul ventricular stâng și ramului sistolic redus5.

Rezultate cu insuficiență cardiacă și șoc cardiogen

După cum sa menționat, insuficiența cardiacă fără șoc cardiogen continuă să fie o complicație frecventă a infarctului miocardic acut și oferă un prognostic mai rău. În registrul GRACE descris anterior de 13.707 pacienți cu SCA fără șoc sau insuficiență cardiacă anterioară, prezentarea cu insuficiență cardiacă sau dezvoltarea insuficienței cardiace după internare a identificat pacienții cu mortalitate în spital marcat mai mare decât cea pentru pacienții fără insuficiență cardiacă (12,0% față de 17,8% față de 2,8%; P <

0,0001), reprezentând un risc de mortalitate mai mare de două ori după ajustare. de date pentru 3.343 de pacienți cu STEMI din studiul Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct (HORIZONS-AMI) a arătat că dezvoltarea insuficienței cardiace cu debut nou a fost asociată nu numai cu o mortalitate mai mare, ci și cu un risc crescut de recurență a IM, tromboză stent și nevoia de revascularizare coronariană.11

Șocul cardiogen este o complicație relativ rară a infarctului miocardic acut, dar rata mortalității asociată cu

starea este uluitor de ridicată. Deși ratele mortalității în spital au scăzut, de la 70% la 80% în anii 1970 la aproximativ 40% până la 60% în prezent, șocul cardiogen rămâne cauza majoră de deces în rândul pacienților internați cu IM acut (vezi Figura 25-2).3'4 Îmbunătățirea mortalității în timp este cu siguranță multifactorială. În această perioadă, multiple terapii medicale care reduc rata evenimentelor cardiovasculare recurente au fost încorporate în practica standard, incluzând terapii hipolipemiante, blocarea p-adrenergică (beta-blocare), inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și utilizarea agenților antiplachetari puternici (vezi capitolul 13 și opțiunile de reperfuzie anterioară2). sindroamele coronariene acute au avansat semnificativ.

Predicția riscului de mortalitate

Predictorii clinici ai ratei mai mari a mortalității în rândul pacienților cu șoc includ revascularizarea întârziată sau inadecvată, vârsta înaintată, leziunea cerebrală anoxică, fracția de ejecție a ventriculului stâng inferior, tensiunea arterială sistolica scăzută, cerințele vasopresoare, disfuncția renală, nivelurile crescute de lactat și bolile coronariene complicate, cum ar fi artera principală stângă sau bolile cu trei vase sunt de interes similare. șocul cardiogen după STEMI și la cei după NSTEMI, precum și pentru șocul cardiogen datorat insuficienței ventriculare stângi predominante și acela din cauza insuficienței ventriculare drepte.5 O putere cardiacă scăzută, definită ca produsul presiunii arteriale medii și debitului cardiac, s-a dovedit a fi cel mai puternic și mai independent predictor hemodinamic al mortalității în spitale în cazul Studiul (ȘOC).5 Biomarkerii inflamației, cum ar fi interleukina-6 (IL-6) și ai disfuncției microcirculatorii sau scurgerii vasculare (angiopoietine) au fost, de asemenea, asociați cu un prognostic mai prost și o mortalitate mai mare la acești pacienți, dar nu sunt utilizați în prezent pentru stratificarea riscului clinic.17'18.

FIziopatologie

Fiziopatologia șocului cardiogen este complexă și dinamică, implicând mecanisme compensatorii adaptative și dezadaptative coordonate de multiple sisteme de organe.

Considerații hemodinamice

Multiplii parametri miocardici și vasculari care determină volumul sistologic și munca sunt reprezentați în buclele presiune-volum ventricular stâng (Figura 25-3A).19 Presiunea

telediastolică din ventricul stâng este o funcție a volumului final-diastolic și complianța miocardică, reprezentată de relația presiune final-diastolic-volum (EDPVR). Diferența dintre volumul telediastolic și cel telesistolic reprezintă volumul și aria stroke conținute în bucla presiune-volum, lucrul stroke. Momentul evenimentelor din ciclu este determinat de caracteristicile miocardice și vasculare. De exemplu, contractilitatea ventriculară stângă independentă de sarcină (Emax), descrisă de relația presiune-sistolică-volum (ESPVR) în intervalul de condiții de încărcare, și elasticitatea arterială efectivă (Ea) definesc momentul închiderii valvei aortice și, prin urmare, al sistolei finale. Ea este o măsură a încărcării arteriale, aproximată ca raportul dintre presiunea final-sistolică și volumul stroke și este influențată de rezistența periferică, complianța și impedanța vasculară și intervalele de timp sistolice și diastolice. Lucrul accident vascular cerebral sau eficiența pompei ventriculare stângi este maximă atunci când raportul dintre elasticitatea arterială efectivă și contractilitatea ventriculară stângă (Ea/Emax) se apropie de 1.

În cadrul unui IM acut, contractilitatea ventriculară stângă este redusă prin necroză miocardică și asomare, deplasând astfel ESPVR în jos și reducând volumul stroke (vezi Figura 25-3B). În multe cazuri, complianța miocardică scade, de asemenea, deplasând EDPVR în sus, ducând la o creștere a presiunii end-diastolice din ventricul stâng pentru

Complicații în spital și evaluare

An

FIGURA 25-2 Tendințe ale incidenței și ratelor de letalitate ale șocului cardiogen care complică infarctul miocardic acut (IM). Datele din registru pentru 13.663 de pacienți spitalizați cu IM acut în Worcester, Massachusetts, din 1975 până în 2005, au demonstrat o scădere mică, dar semnificativă a incidenței șocului cardiogen care complică IM acut în timp (A), precum și o scădere a ratei mortalității la pacienții la care se dezvoltă șoc cardiogen (B). (Din Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, et al.: Tendințe de treizeci de ani (1975 până în 2005) în magnitudinea, managementul și ratele de deces în spitale asociate cu șoc cardiogen la pacienții cu infarct miocardic acut: o perspectivă bazată pe populație. Circulation 119:1211-120019.)

FIGURA 25-3 Bucle presiune-volum normale și patologice. Fiecare buclă presiune-volum reprezintă un ciclu cardiac. (A) În starea normală de echilibru, umplerea ventriculului stâng are loc la sfârșitul relaxării izovolumice (perioada dintre punctele 4 și 1) la deschiderea valvei mitrale (punctul 1 pe diagramă). Presiunea finală diastolică a ventriculului stâng (LVEDP) este o funcție a volumului telediastolic și a complianței miocardice, reprezentată de relația presiune finală diastolică-volum (EDPVR). Odată ce volumul ventricularului stâng este maxim la final de diastolă (punctul 2), începe contracția izovolumică (perioada dintre punctele 2 și 3). Ejecția sistolică are loc atunci când presiunea ventriculară stângă depășește presiunea aortică, ducând la deschiderea valvei aortice (punctul 3) și continuă până în punctul în care presiunea aortică depășește presiunea ventriculară stângă, punctul de presiune final-sistolic-volum (punctul 4). Diferența dintre volumele telediastolice și cele telesistolice reprezintă volumul stroke (SV) și aria conținută în bucla presiune-volum, lucrul stroke. LVSP, presiunea sistolică a ventriculului stâng. (B) În cadrul unui infarct miocardic acut, contractilitatea ventriculară stângă este redusă, deplasând ESPVR în jos și reducând SV. În plus, o scădere a complianței miocardice poate duce la o creștere a LVEDP. (C) În șocul cardiogen, contractilitatea ventriculară stângă și SV sunt sever reduse, iar LVEDP este crescută. (Adaptat după Rihal CS, Naidu

SS, Givertz MM, et al: 2015 SCAI/AC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement. J Am Coll Cardiol 65(19):e7-e26, 2015.)

FIGURA 25-4 Fiziopatologia șocului cardiogen. Spirala de șoc clasică după infarctul miocardic acut implică disfuncția ventriculară stângă, ducând la ischemie ulterioară, disfuncție ventriculară progresivă și moarte. Disfuncția sistolică are ca rezultat un debit cardiac insuficient, hipotensiune arterială și hipoperfuzie periferică și coronariană, cu ischemie ulterioară. Disfuncția diastolică are ca rezultat congestie pulmonară, hipoxemie și ischemie suplimentară. În cele din urmă, un răspuns inflamator sistemic duce la vasodilatație inadecvată cu hipotensiune arterială, hipoperfuzie și ischemie, precum și suprimare miocardică directă, ceea ce duce la agravarea disfuncției ventriculare. Mai multe strategii terapeutice urmăresc să avorteze această spirală prin îmbunătățirea perfuziei coronariene (revascularizare), a contractilității miocardice (inotropi) și a perfuziei periferice (vasopresoare și suport circulator mecanic). Aceste intervenții terapeutice pot contribui, de asemenea, la sângerare, infecție și exacerbare a sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS). eNOS, oxid nitric sintază endotelial; IABP/LVAD, pompa cu balon intra-aortic/dispozitiv de asistență ventriculară stângă; IL-6, interleukină-6; iNOS, sintaza de oxid nitric inductibil; VS, ventricular stâng; LVEDP, presiunea telediastolica VS; NO, oxid nitric; PCI/CABG, intervenție coronariană percutanată/bypass coronarian; SVR, rezistență vasculară sistemică; TNF-a, factor de necroză tumorală-alfa. (Adaptat de la Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117(5):686-697, 2008.)

Insuficiență cardiacă și șoc cardiogen după infarctul miocardic

un volum dat. Dacă sunt severe, aceste modificări acute ale funcției sistolice și diastolice pot duce la scăderea debitului cardiac și a accidentului vascular cerebral și creșterea congestiei pulmonare, ducând la insuficiență cardiacă clinică.

În cazul extrem al acestor perturbări (Figura 25-3C), funcția contractilă a ventriculului stâng este sever redusă și volumul și presiunile telediastolice ale ventriculului stâng sunt crescute semnificativ, culminând cu șoc cardiogen. Fără intervenții adecvate, șocul cardiogen naște șoc cardiogen agravat și moarte (Figura 25-4). Adică, starea de șoc, definită de debit cardiac și congestie inadecvată, are ca rezultat o cascadă de evenimente care întăresc și exacerba patologia de bază a ischemiei și a disfuncției ventriculare stângi progresive (vezi și Figura 27-1).

Impactul hemodinamicii alterate

Injuria primară, necroza miocitelor în cadrul unui IM acut, are ca rezultat reducerea contractilității miocardice și disfuncție sistolică. Reducerea rezultată a debitului cardiac duce la hipotensiune arterială și hipoperfuzie periferică. Hipotensiunea arterială poate promova ischemia suplimentară și depresia miocardică prin scăderea perfuziei coronariene, care poate fi exacerbată de leziuni aterosclerotice în vasele coronare nevinovate (Figura 25-

4). În încercarea de a menține perfuzia la organele vitale, organismul eliberează catecolamine endogene (de exemplu, norepinefrina) și alți vasopresori (de exemplu, angiotensina II). Aceste catecolamine și vasoconstrictoare pot media creșterea tensiunii arteriale prin creșterea rezistenței vasculare sistemice (SVR) precum și a contractilității miocardice; totuși, această creștere a tensiunii arteriale poate veni cu prețul creșterii cererii miocardice de oxigen rezultată din creșterea postîncărcării și a frecvenței cardiace, promovând ischemie în continuare. Hipoperfuzia activează, de asemenea, cascada neurohormonală, rezultând retenția de sodiu și lichide, crescând astfel perfuzia prin creșterea volumului intravascular. În situația disfuncției diastolice, totuși, acest răspuns compensator poate duce la o creștere mai mare a presiunilor end-diastolice ale ventriculului stâng, traducând mai mult edem pulmonar și hipoxemie cu ischemie ulterioară și disfuncție progresivă a ventriculului stâng.

Răspunsul vasodilatator și inflamator în șocul cardiogen

În plus față de modificările hemodinamice miocardice critice, șocul cardiogen poate fi complicat de dezvoltarea unui sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS). Dezvoltarea SIRS este mai frecventă cu o durată mai lungă a șocului și adesea nu este asociată cu infecția suprapusă.5 De exemplu, aproximativ 20% dintre pacienții înscriși în studiul SHOCK aveau suspectare de sepsis. Cu toate acestea, doar trei sferturi dintre acești pacienți au avut hemoculturi pozitive, iar starea vasodilatatoare a precedat în general bacteriemia cu câteva zile, sugerând un proces inflamator neinfecțios mai devreme.

Mai multe mecanisme pot contribui la această stare vasodilatatoare, inclusiv (1) dezvoltarea unui deficit de vasopresină (2) activarea canalelor de potasiu sensibile la ATP (KATP) pe mușchii netezi vasculari și (3) eliberarea de citokine inflamatorii. volum. Este secretat ca răspuns la osmolalitatea plasmatică crescută, angiotensina II, stresul peretelui cardiac și stimulii adrenergici.21 Nivelurile de vasopresină sunt considerabil mai scăzute în șocul vasodilatator după bypass cardiopulmonar sau plasarea dispozitivului de asistență ventriculară, posibil ca urmare a epuizării rezervelor neurohipofizare. Pacienții din acest cadru tind să răspundă cu creșteri rapide ale presiunii arteriale la administrarea de vasopresină, chiar și atunci când sunt refractari la catecolamine.20

Canalele KATP de pe mușchii netezi vasculari permit efluxul de potasiu, ducând la hiperpolarizare celulară, scăderea afluxului de calciu și vasodilatație.20 O serie de factori prezenți în timpul șocului contribuie la activarea canalului KATP, inclusiv acidoza (de exemplu, ion de hidrogen și lactat), scăderea rezervelor de energie, scăderea nivelului de vasopresină și creșterea nivelului de peptide atriale și nitriuretice.

Citokinele inflamatorii sunt crescute în contextul șocului cardiogen care complică MI acut – un fenomen care este și mai pronunțat la subgrupul de pacienți cu SIRS.17,22 Se crede că aceste citokine, în special IL-6 și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-a), promovează șocul progresiv printr-o serie de mecanisme. IL-6 și TNF-a stimulează expresia sintetazei de oxid nitric inductibil (iNOS). Creșterea iNOS are ca rezultat niveluri mai mari de oxid nitric, care la rândul lor cauzează vasodilatație necorespunzătoare prin inducerea guanilat-ciclazei

solubile și creșterea guanozin monofosfatului ciclic (cGMP), precum și activarea canalelor KATP în mușchiul neted vascular. Această cascadă de activare inflamatorie conduce la hipotensiune arterială progresivă cu hipoperfuzie periferică și coronariană agravată și, ca urmare, depresie miocardică suplimentară și șoc agravat. Oxidul nitric exercită efecte negative suplimentare prin promovarea eliberării ulterioare a citokinelor inflamatorii, inducerea deteriorării ADN-ului prin generarea de peroxinitrit, suprimarea respirației mitocondriale și contractilitatea redusă ca urmare a scăderii eliberării de calciu din reticulul sarcoplasmatic. (SERCA2) și expresia miozinei, reglarea în sus a receptorului IL-6 și generarea de radicali liberi de oxigen secundar activității crescute a xantinoxidazei.23

Se crede că cascada inflamatorie în șocul cardiogen este condusă de necroza miocitelor, precum și de hipoxemie și hipoperfuzie a altor țesuturi, în special a intestinului.5,24 Se crede că ischemia-reperfuzia intestinală duce la creșterea permeabilității intestinale, a translocației bacteriene și a eliberării de endotoxine și, într-un subgrup, la dezvoltarea bacteriilor. Endotoxina, o lipopolizaharidă (LPS) găsită în pereții celulari ai bacteriilor gram-negative, se leagă de receptorii Toll-like de pe macrofage, ducând la producerea de citokine inflamatorii, inclusiv TNF și interleukinele IL-ip și IL-6. Legătura dintre hipoperfuzia intestinală și endotoxină este susținută de un studiu care demonstrează o corelație între biomarkerii leziunii intestinale, inclusiv proteina de legare a acizilor grași intestinali urinari (IFABP) și citrulina plasmatică și nivelurile de endotoxină la 21 de pacienți cu stop cardiac extraspitalicesc (OHCA). în zilele de după arestare. În acest context, nivelurile ridicate de endotoxine după OHCA au fost asociate cu o severitate crescută și durata șocului, așa cum este indicat de doza medie de vasopresor și zilele care necesită terapie vasopresoare.26

Studiile care încearcă să vizeze inflamația sistemică și vasodilatația inadecvată în șocul cardiogen sunt descrise mai târziu în capitol.

PREZENTARE ȘI EVALUARE INIȚIALĂ

Prezentarea insuficienței cardiace și șocului cardiogen după infarctul miocardic

Șocul cardiogen secundar IM acut se dezvoltă de obicei în timpul spitalizării inițiale, doar 15% din cazuri fiind documentate ca prezente la momentul sosirii la spital.13 Pentru pacienții care dezvoltă șoc după spitalizare, debutul tinde să apară precoce, de obicei în 24 de ore, de STEMI și mai târziu, de ordinul a 3 până la 4 zile, pentru NSTEMI.

Nohria și colegii au descris un sistem de clasificare a stărilor de insuficiență cardiacă bazat pe prezența sau absența congestiei, descrisă ca „umed" sau „uscat" și pe prezența sau absența hipoperfuziei, descrisă drept „rece" sau „cald."6 Examenul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă fără șoc cardiogen dezvăluie congestie cu perfuzie păstrată („cald și umed") și confuzia și șocul cardiogen și hipocol („examinarea hipocogenă și caldă"). umed"). La examenul fizic, congestia este identificată prin prezența distensiei venoase jugulare, a refluxului hepatojugular sau a unui răspuns al tensiunii arteriale cu undă pătrată la manevra Valsalva, ortopnee, edem periferic sau un al treilea zgomot cardiac (galop S3).

Hipoperfuzia se identifică prin hipotensiune arterială, o presiune îngustă a pulsului, extremități reci (cu excepția pacienților care dezvoltă o stare de RVS scăzută) sau stare mentală alterată. O presiune îngustă a pulsului, definită de un raport dintre presiunea pulsului (sistolic minus presiunea diastolică) și presiunea sistolice de 25% sau mai puțin, s-a dovedit a avea o sensibilitate de 91% și o specificitate de 83% pentru un indice cardiac sub 2,2 L/min/m2,6.

Diagnostic diferențial

Rezultatele anamnezei și ale examenului fizic ajută la diferențierea între tipurile de șoc, inclusiv cardiogen, hipovolemic, distributiv și mixt (de exemplu, cardiogen și distributiv). Odată ce se suspectează o componentă cardiogenă, este prudent să se ia în considerare un grup larg de posibile etiologice

TABELUL 25-2 Diagnosticul diferențial al șocului cardiogen

Infarct miocardic acut sau ischemie, inclusiv infarct ventricular drept Complicații mecanice ale infarctului miocardic acut

Insuficiență mitrală acută/ruptură de mușchi papilar

Ruptura septului ventricular

Ruptura liberă a peretelui și tamponarea

Cardiomiopatie de stres

Miocardită

Contuzie miocardică

Pericardita si tamponada

Disecție de tip A cu insuficiență aortică acută sau tamponare

Disfuncție valvulară nativă

Complicația valvulelor protetice

Tromboză acută

Dehiscența valvei

Disritmie

Embolie pulmonară

tulburări. Cauze multiple de șoc cardiogen pot coexista, iar tratamentul poate varia în consecință. De exemplu, la un pacient spitalizat după un STEMI anterior, șocul cardiogen se poate dezvolta secundar disfuncției ventriculare stângi, precum și din cauza complicațiilor

mecanice, cum ar fi ruptura septului ventricular. Cauzele potențiale ale șocului cardiogen, inclusiv cele posibile după IM, sunt enumerate în Tabelul 25-2. Acești factori etiologici includ complicații ale IM, cum ar fi disfuncția pompei stângi, drepte și biventriculare în contextul evenimentului ischemic inițial, precum și complicații mecanice (vezi capitolul 26), inclusiv insuficiență mitrală acută, ruptură ventriculară, disfunctie ventriculară, disfuncție cardiacă liberă (vezi capitolul 28). Diagnosticul diferențial include, de asemenea, entități care nu sunt legate de boala coronariană epicardică, cum ar fi miocardita inflamatorie cardiomiopatia de stres, pericardita cu tamponada, disfuncția valvulară nativă sau protetică și embolia pulmonară masivă (vezi capitolul 6).

Abordarea evaluării unui pacient cu șoc

Evaluarea unui pacient cu șoc necesită integrarea datelor din mai multe surse, inclusiv istoricul clinic, examenul fizic, datele de laborator, electrocardiografie, imagistică și evaluări hemodinamice invazive.

Istoricul clinic și examenul fizic

Istoricul clinic și examenul fizic sunt elemente critice în evaluarea pacienților cu șoc. Istoricul poate oferi informații importante cu privire la etiologie, durată și progresie. Examenul fizic este de neprețuit pentru a evalua rapid tipul probabil de șoc. De exemplu, la pacienții cu șoc hipovolemic, examenul fizic va expune manifestări de preîncărcare scăzută, inclusiv presiune venoasă jugulară scăzută, membrane mucoase uscate, scăderea turgenței pielii și, eventual, extremități reci, pete (reflectând SVR ridicat). Șocul distributiv este caracterizat printr-o scădere inadecvată a RVS, care are ca rezultat o creștere a frecvenței cardiace și o creștere compensatorie a debitului cardiac. Preîncărcarea poate fi scăzută sau normală în cazul șocului distributiv. Deși multe dintre constatările examenului fizic pot fi similare cu cele din șocul hipovolemic (de exemplu, tahicardie, presiune venoasă jugulară scăzută), o trăsătură distinctivă a șocului distributiv este extremitățile calde sau hiperemice, reflectând o stare de RVS scăzută. În sfârșit, așa cum s-a descris anterior, examenul fizic în șoc cardiogen evidențiază adesea congestie, manifestată prin edem pulmonar sau periferic, ascită, un galop S3 și distensie venoasă jugulară, precum și hipoperfuzie cu extremități reci (SVR crescută), stare psihică alterată sau oligurie.

Evaluări de laborator

În funcție de severitatea șocului, evaluarea de laborator poate demonstra dovezi ale metabolismului anaerob cu acidoză lactică și hipoperfuzie de organ, inclusiv leziuni renale și hepatice acute. Biomarkerii mionecrozei, inclusiv troponina, sunt importanți în diagnosticul și prognosticul la pacienții cu infarct miocardic acut (vezi capitolul 6 și capitolul 7) și pot fi, de asemenea, crescuti la pacienții cu șoc în afara cadrului de infarct miocardic acut. Produsele de clivaj amino-terminal (NT-proBNP) sunt eliberate de cardiomiocite în contextul unui stres crescut al peretelui miocardic. Acești biomarkeri sunt utili pentru a sprijini judecata clinică pentru diagnosticul sau excluderea insuficienței cardiace acute decompensate, precum și pentru stratificarea riscului.6 Peptidele

natriuretice pot fi crescute în alte afecțiuni cardiace și noncardiace și pot fi scăzute în mod fals în contextul obezității.

Mai mulți biomarkeri investigați s-au arătat promițători pentru stratificarea riscului în șocul cardiogen. În concordanță cu răspunsul inflamator la necroza miocardică și șocul cardiogen prelungit, cercetătorii au descoperit că niveluri mai mari de interleukine, inclusiv IL-6, au prezis apariția decesului la 40 de pacienți cu IM acut și șoc cardiogen în studiul IABP-SHOCK. prezența endotoxinei reflectă probabil hipoperfuzia endorgan (intestinală), cu niveluri mai mari indicând un șoc mai sever.26 Se știe că endotoxina conduce producția de procalcitonină, un precursor al hormonului calcitonină, care este utilizat ca biomarker relativ specific al infecțiilor bacteriene sistemice și al sepsisului. De interes, într-un studiu pe 29 de pacienți cu șoc cardiogen acut fără bacteriemie, Brunkhorst și colegii săi au descoperit că la 18 din 20 de pacienți care au supraviețuit mai mult de 12 ore, s-a dezvoltat pirexia și o creștere a nivelului de procalcitonină în absența culturilor pozitive, susținând ipoteza că dezvoltarea SIRS în șoc cardiogen poate fi determinată în continuare de expunerea optimă a bacteriilor la șocul cardiogen5. combinație de biomarkeri pentru stratificarea riscului și, eventual, pentru a monitoriza răspunsul la terapia în șoc cardiogen.

Electrocardiogramă, imagistică și alte evaluări Electrocardiogramă

O electrocardiogramă (ECG) trebuie obținută imediat în momentul prezentării, pentru a ajuta diagnosticul, prognosticul și luarea deciziilor terapeutice (vezi capitolul 6). Amploarea deviației segmentului ST pe ECG, localizarea infarctului și durata QRS se corelează cu riscul de rezultate adverse, inclusiv riscul de apariție a insuficienței cardiace severe sau șoc.

Ecocardiografie

Imagistica neinvazivă cu ecocardiografie este recomandată la pacienții cu IM acut și trebuie efectuată

de urgență la astfel de pacienți cu șoc cardiogen.12-13-29 Ecocardiografia este o modalitate disponibilă pe scară largă și aplicată rapid care poate identifica disfuncția ventriculară stângă și dreapta, anomaliile de mișcare a peretelui miocardic, tamponada pericardică, boala valvulară severă, ruptura mușchiului papilar și ruptura septului ventricular (vezi capitolul 31). În plus, ecocardiografia poate fi utilizată pentru a estima presiunile de umplere a ventriculului stâng utilizând mai multe tehnici diferite.30 De exemplu, raportul dintre viteza maximă a fluxului Doppler pulsat transmisral (E), un marker al fluxului diastolic precoce, și viteza inelar mitrală derivat din țesut Doppler (e'), un marker al miocardiei miocardice, este bine măsurată în măsurarea presiunii miocardice cu relaxarea capilară pulmonară corelată. 0,87; $P < 0,001$)30 (Figura 25-5). În mod specific, un raport E/e' de 12 sau mai mare utilizând inelul lateral, sau un raport E/e' de 15 sau mai mare utilizând inelul septal, sunt corelate cu o presiune în pană de 15 mm Hg sau mai mult, iar un E/e' mai mic de 8 la oricare locație inelară este corelat cu presiunile normale de umplere a ventriculului stâng. Ecocardiografia Doppler a fost, de asemenea, studiată ca metodă de estimare a debitului cardiac la pacienții în stare critică sau perioperatori, folosind sonde

mici plasate în esofag după instituirea sedării adecvate şi a ventilaţiei mecanice. Cu această tehnică, debitul cardiac se bazează pe diametrul și viteza fluxului în aortă și o estimare a proporției debitului livrat către aorta descendentă.31

Rezonanța Magnetică Cardiovasculară

Rezonanța magnetică cardiovasculară (CMR) combină o rezoluție spațială și temporală excelentă pentru a permite evaluarea simultană a funcției cardiace, a anatomiei (inclusiv coronariană și valvulară), a perfuziei miocardice de stres și de repaus și a viabilității în timpul aceluiași test (vezi capitolul 33). În ciuda potențialului de diagnostic al CMR, utilitatea sa clinică la pacienții cu șoc este adesea limitată de disponibilitate și de capacitatea pacienților instabili hemodinamic de a tolera această testare intensivă în timp.

Angiografie coronariană invazivă

Angiografia coronariană invazivă este strategia optimă pentru identificarea bolii coronariene epicardice în cadrul șocului cardiogen, deoarece permite revascularizarea simultană a leziunilor vinovate. Pe baza beneficiului revascularizării precoce observat în studiul SHOCK, se recomandă o strategie invazivă imediată pentru toți pacienții cu șoc cardiogen și IM acut. 12.13.29.32 Rolul revascularizării este discutat mai târziu la Reperfuzia coronariană și revascularizare.

Monitorizare hemodinamică

Evaluarea invazivă a hemodinamicii prin cateterizarea inimii drepte permite identificarea hipervolemiei sau hipovolemiei, evaluarea debitului cardiac și RVS și detectarea și cuantificarea șuntării, cum ar fi în cazul rupturii septului ventricular, și poate fi utilă pentru a ghida titrarea inotropelor, vasopresoarelor și vasodilatatoarelor. Până în prezent, nu s-au efectuat studii randomizate pentru a evalua cateterizarea inimii drepte la pacienții cu șoc cardiogen după infarct miocardic, iar datele privind utilizarea unui cateter de arteră pulmonară pentru a ghida managementul insuficienței cardiace fără șoc în acest context sunt limitate. Obiectivele hemodinamice specifice ale terapiei măsurate cu un cateter de arteră pulmonară sunt descrise pe scurt mai târziu în secțiunea Farmacoterapie.

Luarea în considerare a datelor în afara cadrului șocului cardiogen și a infarctului miocardic acut poate fi sau nu utilă pentru înțelegerea rolului cateterizării inimii drepte în acest context. Studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) nu a demonstrat nicio diferență în ceea ce privește decesul sau spitalizarea la 6 luni, dar a crescut ratele evenimentelor adverse (21,9% față de 11,5%; P = 0,04) la 433 de pacienți cu insuficiență cardiacă neînsoțită de plasarea aleatorie a arterei pulmonare sau de șoc. O meta-analiză realizată de Shah și colegii săi a datelor pentru 5051 de pacienți din 13 studii randomizate de control de cateterizare a arterei pulmonare la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale internați la unitatea de terapie intensivă cu insuficiență cardiacă avansată sau diagnosticați cu sindrom de detresă respiratorie acută sau sepsis nu a demonstrat o diferență a mortalității pulmonare limitată. cateterul arterial este recomandat doar la un subgrup de pacienți, inclusiv la cei cu

presupus șoc cardiogen și nevoie de terapie vasopresoare sau suport mecanic în creștere; cei care prezintă decompensare clinică cu constatări echivoce la evaluarea presiunilor de umplere, a perfuziei și a tonusului vascular; și pacienții cu simptome semnificative în curs sau dependență de inotropi, în ciuda încercărilor de optimizare neinvazivă a terapiilor recomandate.6

Având în vedere riscurile monitorizării invazive și dorința de a monitoriza intermitent sau continuu debitul cardiac și perfuzia tisulară, au fost dezvoltate câteva tehnici de monitorizare minim invazive. Cu toate acestea, până în prezent, niciunul nu a fost adoptat ca înlocuitor complet pentru plasarea unui cateter de arteră pulmonară. Aceste strategii includ utilizarea ultrasunetelor Doppler (de exemplu, ecocardiografia transesofagiană), bioimpedanța, analiza presiunii pulsului și aplicarea principiului Fick.31 Analiza presiunii pulsului sau a conturului pulsului se bazează pe principiul că volumul stroke poate fi estimat din forma de undă de presiune obținută folosind o linie arterială și, în consecință, debitul cardiac poate fi estimat folosind produsul volumului stroke și ritmul cardiac. Dispozitivele care utilizează această tehnică sunt disponibile comercial (de exemplu, Vigileo, Edwards Lifesciences, Irvine, California). Dispozitivele bazate pe acest principiu au o utilitate limitată în prezența artefactului pe formele de undă arterială, ateroscleroza periferică care limitează presiunea pulsului sau aritmii semnificative (de exemplu, fibrilația atrială). Bioimpedanța utilizează stimularea curentului electric, deseori furnizat pe piele sau pe electrozii tubului endotraheal, pentru a estima parametrii hemodinamici, cum ar fi volumul vascular cerebral, frecvența cardiacă și debitul cardiac folosind modificările impedanței de-a lungul ciclului cardiac.

Alte strategii neinvazive implică evaluarea microcirculației ca marker surogat al perfuziei splanhnice. De exemplu, o tehnică de imagistică în câmp întunecat care estimează fluxul microcirculator sublingual prin absorbția globulelor roșii a luminii verzi emise de dispozitiv, s-a dovedit a fi predictivă pentru disfuncția multiorganică și moartea la pacienții cu șoc cardiogen după MI acut. 1000 nm) de hemoglobina oxigenată și dezoxigenată pentru a determina oxigenarea postcapilară, reflectând o combinație de livrare, consum și extracție de oxigen ca măsură a adecvării eliberării locale de oxigen tisular34 Deși această tehnică ușor de aplicat s-a dovedit promițătoare în contextul traumatic, hemoragic, utilitatea ei rămâne în stare de șoc cardiogen.

MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ȘI ȘOCULUI DATORITĂ CONTRACTIBILITĂȚII VENTRICULARE DETERMINATE

Principii generale de management

Principiile generale ale managementului insuficienței cardiace fără șoc în cadrul IM acut includ inversarea ischemiei prin reperfuzie, farmacoterapie anti-ischemică, tratamentul supraîncărcării de volum, reducerea postsarcină și inițierea terapiei pentru a minimiza remodelarea adversă a ventriculului stâng (vezi capitolul 36). de perfuzie cu metode farmacologice (de exemplu, vasopresoare și inotropi) și non-farmacologice (adică, MCS) și corectarea tulburărilor metabolice, cum ar fi acidoza sau hiperglicemia, care pot exacerba

disfuncția cardiacă și pot limita eficacitatea suportului farmacologic (Figura 25-6). Din păcate, tratamentele actuale pentru șocul cardiogen se bazează în mare măsură pe extrapolarea din principii fiziopatologice în absența datelor din studiile controlate randomizate de dimensiune adecvată care să evalueze eficacitatea și siguranța acestora. Mai mult, majoritatea terapiilor bazate pe dovezi aplicate la pacienții cu IM acut au fost studiate în studii clinice care au exclus subiecții cu instabilitate hemodinamică sau șoc. Până în prezent, de ordinul a doar 2000 de pacienți cu șoc cardiogen au fost incluși în studiile clinice randomizate de terapii care vizează managementul acestei afecțiuni (Figura 25-7). Investigații suplimentare la pacienții cu șoc cardiogen sunt necesare pentru a oferi ghiduri pentru terapia bazată pe dovezi, cu scopul de a îmbunătăți supraviețuirea în această afecțiune cu mortalitate ridicată.

Reperfuzie și revascularizare coronariană

Revascularizarea coronariană invazivă precoce este recomandată pacienților cu IM acut complicat de insuficiență cardiacă fără șoc, pe baza recunoașterii insuficienței cardiace ca un indicator independent puternic al riscului crescut de rezultate slabe (vezi capitolul 11, capitolul 16 și capitolul 17).12-13.

De remarcat, revascularizarea coronariană este singura terapie recomandată (clasa I) în ghidurile profesionale pentru managementul șocului cardiogen după

MI. Această recomandare se bazează pe rezultatele a două studii randomizate; cu toate acestea, puterea acestor dovezi, atunci când este privită critic, este modestă. Studiul SHOCK a inclus 302 de pacienți cu STEMI și șoc cardiogen din cauza insuficienței ventriculare stângi, care au fost repartizați aleatoriu fie pentru revascularizare precoce (în decurs de 6 ore), fie pentru terapie medicală inițială, inclusiv fibrinoliză, cu revascularizare întârziată la mai mult de 54 de ore după instituirea tratamentului, dacă este cazul. 46,7% și, respectiv, 56,0% în grupurile de revascularizare precoce și respectiv de control (raportul de risc [HR], 0,83; interval de încredere [IC] 95%, 0,67 la 1,04). În analizele suplimentare în timpul urmăririi ulterioare pe termen lung, totuși, mortalitatea a fost redusă semnificativ la 6 luni (50,3% față de 63,1%; HR, 0,80; P = 0,027), la 1 an (53,3% față de 66,4%; HR, 0,72; P < 0,04%; 7,03%; HR, 0,59; P = .03) (Figura 25-8).35

Studiul Swiss Multicenter Study of Angioplasty for Shock (SMASH) a inclus 55 de pacienți cu IM acut și șoc și a demonstrat o tendință spre reducerea mortalității cu revascularizare precoce (HR, 0,88; 95% CI, 0,6 până la 1,2).5

Momentul revascularizării în șoc

Pacienții cu un timp mai scurt de la debutul simptomelor până la revascularizare (mai puțin de 6 ore) din studiul SHOCK au avut rezultate superioare celor aflați în prezentare tardivă (până la 48 de ore după IM și 18 ore după debutul șocului); cu toate acestea, chiar și acest grup de prezentare târzie a arătat un model de beneficiu din revascularizare (Figura 25-9). Datele observaționale din registre oferă în mod similar un sprijin pentru rezultate mai favorabile în rândul pacienților cu șoc cardiogen supuși revascularizării mai devreme decât

tardive. În registrul Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausarzte (ALKK) al pacienților cu șoc cardiogen din cauza IM supuși PCI, revascularizarea precoce (la mai puțin de 6 ore de la debutul simptomelor) și succesul reperfuziei, așa cum este definit de tromboliza post-PCI în infarctul miocardic (TIMI) au fost predictori ai îmbunătățirii fluxului de supraviețuire (TIMI)16.

Pe baza acestor date, se recomandă evaluarea precoce invazivă la toți pacienții cu IM acut și șoc cardiogen, în vederea revascularizării imediate a vasului vinovat (vezi Figura 25-6). Având în vedere beneficiul persistent al revascularizării în comparație cu terapia medicală, indiferent de întârzierea de la IM, revascularizarea ar trebui urmărită ca

Intervenție/proces

Urmare

n/N n/N

Risc relativ de
mortalitate
95% Cl

Risc relativ 95% Cl

Revascularizare (PCI/CABG)

ȘOC 1 an

SMASH 30 de zile

Total

Vasopresoare

SOAP II (subgrup CS) 28 zile

Inotropi

Unverzagt şi colab. 30 de zile

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

PRAGA-7 În spital

Inhibitori ai sintazei de oxid nitric

1,14 (0,91-1,45)

1,16 (0,59-2,69)

0,40 (o.13-1.O5)

1,05 (0,85-1,29)

Insuficiență cardiacă și șoc cardiogen după infarctul miocardic

Inhibarea oxidului nitric sintaza I mai bună

LVAD IABP

mai bine mai bine

I 1 1 1 i 1 1 1 1

0 0,25 0,50 0,75 1 1,5 2 2,5 3

FIGURA 25-7 Date din studiile clinice randomizate ale șocului cardiogen (SC). Date ale studiilor randomizate pentru terapia de reperfuzie, medicamente vasoactive, inclusiv vasopresori, inotropi și inhibitori ai oxidului nitric sintazei (NOS), terapia antiplachetă și suportul circulator mecanic la pacienții cu șoc cardiogen. IABP, pompa cu balon intraaortic; LVAD, dispozitiv de asistență ventriculară stângă; PCI/CABG, intervenție coronariană percutanată/bypass coronarian. (Din Thiele H, Ohman EM, Desch S, et al: Management of cardiogenic shock. Eur Heart J 36:1223-1230, 2015.)

cât mai curând posibil și în general chiar și în rândul pacienților cu prezentare tardivă.12-13-29

Metoda de reperfuzie

PCI sau, în unele cazuri, bypass-ul coronarian (CABG) este abordarea recomandată pentru terapia de reperfuzie la pacienții cu STEMI complicat de șoc cardiogen.12-13-29 Fibrinoliza este recomandată numai la pacienții care prezintă STEMI care nu au contraindicații pentru terapia fibrinolitică, dar sunt candidați nepotriviți pentru pacientul percutanat, revascularizare și anatomie-auriculară sau chirurgicală specifică. Ca rezultat, transferul imediat la o unitate compatibilă cu PCI este recomandat pentru toți pacienții cu șoc cardiogen și IM acut, indiferent de timpul de la debutul simptomelor (vezi capitolul 5 și capitolul 17). Mai mult, la pacienții care urmează terapie inițială fibrinolitică;

dezvoltarea insuficienței cardiace severe sau a șocului sunt considerate indicații pentru angiografia urgentă (clasa I).

Aceste recomandări se bazează pe constatările studiului SHOCK, în care 49% (n = 152) dintre pacienții repartizați în grupul de revascularizare precoce și 63% (n = 150) dintre cei alocați stabilizării medicale inițiale au primit terapie fibrinolitică pentru STEMI. rata mortalității la 1 an (HR neajustat de 0,59; P = 0,01). Cu toate acestea, în rândul pacienților repartizați aleatoriu pentru a suferi revascularizare precoce, nu a fost găsită nicio asociere

între administrarea unui fibrinolitic și mortalitatea ulterioară (HR neajustat = 0,93; P = 0,76).

Deși PCI este abordarea preferată pentru revascularizare atunci când anatomia coronariană este adecvată, rezultate favorabile pot fi obținute și cu CABG precoce. Dintre pacienții care au suferit revascularizare în studiul SHOCK, 63% au avut PCI și 37% CABG.5 În ciuda ratelor mai mari de diabet zaharat, boală coronariană principală cu trei vase și stângă în cohorta CABG, supraviețuirea a fost similară la 1 an între pacienții care au fost revascularizați cu PCI comparativ cu CABG (51,9% versus 7,1% = 6,8%; P). La pacienții cu ruptură de mușchi papilar sau insuficiență mitrală acută severă legată de IM, revascularizarea chirurgicală emergentă și înlocuirea valvulară pot fi preferabile unui abord în etape de revascularizare percutanată urmată de repararea valvulară chirurgicală (vezi capitolul 26).

Revascularizarea arterei non-vinovă în șoc

Boala multivasală este identificată la 70% până la 90% dintre pacienții cu șoc cardiogen și IM acut; cu toate acestea, măsura optimă a revascularizării inițiale nu este încă cunoscută.5-36 Deși mai multe studii mici, inclusiv PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarct) (n = 465), DANAMI-3 PRIMULTI (n = 627) și CvLPRIT (Complete Versus Lesion-Only-Only), au demonstrat reduceri robuste ale PCI primare = recurente296. evenimentele cu revascularizare multivasală sau completă în comparație cu revascularizarea numai a arterei infarctului la pacienții cu STEMI, toate aceste studii au exclus subiecții cu șoc cardiogen.37-39 Într-un studiu observațional prospectiv pe 266 de subiecți cu stop cardiac resuscitat și șoc cardiogen, PCI multivasală a fost asociată cu o scădere a mortalității în comparație cu contrastul vascular vinovat25 (fig. toate celelalte studii observaționale sugerează rezultate echivalente sau mai proaste cu ICP cu mai multe vase în comparație cu PCI doar cu leziuni vinovate (vezi Figura 25-10).16 Rolul PCI pe mai multe vase este abordat în studiul CULPRIT-SHOCK (NCT0127549) în curs de desfășurare, în care aproximativ 700 de pacienți cu debut de șoc acut și cardiogen MI12 în decurs de ore MI12. IM fără supradenivelare ST) va fi repartizată aleatoriu doar pentru artera infarctului sau revascularizarea acută multivasală. Ghidurile actuale sugerează că la pacienții cu șoc cardiogen din cauza eșecului pompei, PCI pentru a deschide o arteră mare noninfarctă sever stenotică ar putea îmbunătăți stabilitatea hemodinamică și ar trebui luată în considerare în timpul procedurii primare.13

Farmacoterapia

În general, terapia antitrombotică acută și tratamentele preventive secundare pentru pacienții cu infarct miocardic acut și insuficiență cardiacă sau șoc ar trebui să reflecte cele recomandate pentru pacienții cu un eveniment coronarian acut fără insuficiență cardiacă sau șoc (vezi capitolul 13). De remarcat, totuși, pacienții cu instabilitate hemodinamică au fost rareori incluși în studiile clinice care susțin aceste terapii bazate pe ghiduri. În plus, anumiți agenți utilizați în mod obișnuit în timpul tratamentului unui IM acut vor exacerba șocul și, prin urmare, sunt contraindicați, inclusiv agenți inotropi negativi și antihipertensive. În plus, absorbția gastrică și intestinală a agenților orali poate fi afectată la

pacienții cu șoc. Rolul agenților anticoagulanți și antiplachetari este discutat în capitolul 18, respectiv capitolul 19. Terapiile preventive secundare pe termen lung sunt discutate în capitolul 34. Accentul acestei secțiuni este pus pe farmacoterapie relevantă pentru managementul acut al insuficienței cardiace și șocului.

Agentii cu proprietati inotrope negative sunt contraindicati in socul cardiogen. În mod specific, acești agenţi includ beta-blocare; blocanţi ai canalelor de calciu nondihidropiridine, cum ar fi verapamil și diltiazem; și clase specifice de antiaritmice, în special blocantele canalelor de sodiu de clasa I (de exemplu, procainamidă și chinidină) și anumiți agenți de clasa III (de exemplu, sotalol). Dacă este necesar, amiodarona este antiaritmicul de elecție recomandat. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu trebuie administrați la pacientul hipotensiv cu șoc.

Medicamente vasoactive

Pe lângă reperfuzia coronariană precoce, păstrarea debitului cardiac, a tensiunii arteriale și a perfuziei organelor terminale este primordială la pacienții cu IM acut complicat de șoc cardiogen. Acești parametri pot fi adesea îmbunătățiți cu o combinație de măsuri farmacologice și nonfarmacologice (de exemplu, MCS avansate).

Considerații generale

Inotropii și vasopresorii pot fi administrați cu scopul de a menține perfuzia, astfel încât să se păstreze funcția organului final. Pentru a atinge acest obiectiv, terapia este, în general, orientată spre susținerea presiunii arteriale medii. Odată ce tensiunea arterială este stabilizată cu reanimare și/sau terapie vasopresoare, terapiile pot fi adaptate pentru a aborda patofiziologia subiacentă (de exemplu, adăugarea unui suport inotrop suplimentar sau terapie vasodilatatoare).

În general, doza de terapie vasopresoare și inotropă trebuie menținută la doza și durata minimă a terapiei necesare pentru atingerea acestor obiective, deoarece acești agenți pot avea consecințe adverse. Catecolaminele cresc

consumul de oxigen miocardic și calciu intracelular, care poate duce la aritmii sau ischemie miocardică și moarte celulară. Vasopresoarele pot afecta microcirculația miocardică promovând ischemie în continuare. Acest concept este susținut de un studiu clinic randomizat recent de terapie cu vasopresoare, cu ținte de presiune arterială medie mai mare versus mai scăzută (80 până la 85 mm Hg față de 65 până la 70 mm Hg) în șoc septic, care nu prezintă niciun beneficiu pentru mortalitate, dar rate mai mari de fibrilație atrială pentru ținta mai mare.41

Datele pentru ghidarea țintelor hemodinamice specifice din cateterele arterei pulmonare la pacienții cu șoc cardiogen sunt foarte rare. În studiul ESCAPE, țintele de tratament au fost o PCWP sub 15 mm Hg și o presiune atrială dreaptă sub 8 mm Hg. În general, terapia inotropă și vasodilatatoare este titrată pentru a obține un CI de 2,0 L/min/m2 sau mai mare și RVS de aproximativ 1000 din • sec/cm5, cu un PCWP mai mic de 15 mm Hg. Cu toate acestea,

aceste obiective sunt aproximative, variind în funcție de cadrul clinic și de măsurile funcției organului terminal, cum ar fi producția de urină, precum și dacă pacientul se confruntă cu efecte adverse ale terapiei (de exemplu, tahiaritmie). Semnele clinice ale perfuziei adecvate ale organelor finale ar trebui să aibă aproape întotdeauna prioritate față de hemodinamica estimată din monitorizarea invazivă.

Selectarea unor inotropi sau vasopresori specifici ar trebui să fie ghidată de cunoașterea farmacologiei lor și de formularea unor obiective hemodinamice clare pentru pacient. Locația și funcția receptorilor vizați de aceste medicamente vasoactive sunt rezumate în Tabelul 25-3.21 Majoritatea medicamentelor vasoactive activează unul sau mai mulți dintre receptorii adrenergici. Receptorul alfa-1 adrenergic (a1-adrenergic) se găsește în vascularizația sistemică, iar agonismul are ca rezultat contracția mușchiului neted arterial și venos. Receptorii beta-1 (p1-adrenergici) sunt localizați în miocard, unde activarea are ca rezultat creșterea contractilității miocardice și a cronotropiei Activarea receptorilor beta-2 (p2-adrenergici) determină vasodilatație splanhnică și periferică. Receptorii de dopamină (D1 și D2) se găsesc pe vascularizația renală și splanhnica, rezultând vasodilatație în acele paturi. În cele din urmă, activarea receptorului de vasopresină (V1 și V2) determină vasoconstricție sistemică și, respectiv, reabsorbție de apă în rinichi.

Vasopresoare Dopamina

Dopamina este o catecolamină endogenă și un precursor al epinefrinei și norepinefrinei. Dopamina prezintă o stimulare dependentă de doză a receptorilor de dopamină și a receptorilor p1 și a1 (Tabelul 25-4). La doze mici predomină stimularea receptorilor dopaminergici. Deși se credea că „dozarea renală” a dopaminei îmbunătățește producția de urină și protecția renală în insuficiența cardiacă, acest efect nu a fost evident într-un studiu controlat randomizat la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și disfuncție renală.42 La doze moderate, activarea P1 are ca rezultat creșterea debitului cardiac și a frecvenței cardiace. La doze mari predomină stimularea a1, manifestându-se ca vasoconstricție.

Deși dopamina este o opțiune importantă ca vasopresor, poate provoca tahicardie și exacerbarea tahiaritmiilor. În comparație cu norepinefrina, dopamina administrată în doze de până la 20 ^g/kg/min a fost asociată cu o rată mai mare de tahiaritmii (24,1% față de 12,4%) la 1679 de pacienți cu șoc în studiul Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP)-II. În acest studiu, o constatare intrigantă într-o analiză de subgrup în rândul pacienților cu șoc cardiogen (n = 280—17% din populația totală a studiului) a fost că dopamina a fost asociată nu numai cu mai multe evenimente aritmice, ci și cu o mortalitate crescută la 28 de zile (aproximativ 50% față de 40%, valoare P log-rank, șoc de tip 0, interacțiune septic și hipovolemică). cardiogen = 0.87).43

Noradrenalina

Noradrenalina este, de asemenea, o catecolamină endogenă care este un puternic agonist P1 și a1 (vezi Tabelul 25-4). Cel mai proeminent efect al norepinefrinei este vasoconstricția secundară stimulării ^. Efectul stimulării p1 asupra frecvenței cardiace și a debitului cardiac

poate fi contrabalansat de bradicardie reflexă și postsarcina crescută care apare ca urmare a creșterii SVR. În studiul randomizat SOAP II, norepinefrina a fost similară cu dopamina în ceea ce privește supraviețuirea pentru populația generală din studiu cu șoc, inclusiv tipurile septice, hipovolemice și cardiogenice, dar a fost asociată cu mai puține complicații.43 Surviving Sepsis Campaign recomandă norepinefrina ca agent activ de primă linie pentru sepsis, cu posibila adăugare a dozei de vasorepină4 pentru reducția vasopresină4. Noradrenalina este, în general, recomandată față de dopamină, cu excepția cazurilor de bradicardie relativă.

Epinefrină

Epinefrina, secretată de medula suprarenală, este un activator al receptorilor a- și p-adrenergici, având ca rezultat creșterea frecvenței cardiace, a debitului cardiac și a tonusului vascular (vezi Tabelul 25-3). Este adesea rezervat pentru tratamentul șocului refractar ca agent de linia a doua sau a treia sau pentru anafilaxie sau în timpul stopului cardiac. De interes, deși epinefrina este recomandată în timpul stopului cardiac, în conformitate cu algoritmul avansat de susținere a vieții cardiovasculare, studiile sugerează că pacienții cărora li s-a administrat epinefrină în cazul stopului cardiac în afara spitalului au avut rate mai mari de revenire a circulației spontane, dar supraviețuire și funcție neurologică echivalente sau chiar mai proaste.

TABELUL 25-3 Farmacologia receptorilor de medicamente vasoactive

TABELUL 25-4 Intervalul de doze inotrope și vasopresoare, legarea receptorilor, indicații și efecte secundare clinice majore

ai, receptor a1-adrenergic; AS, stenoză aortică; AV, atrioventricular; fa, |31-receptor; p2, p2_receptor; CO, debitul cardiac; DA, receptori de dopamină; HCM, cardiomiopatie hipertrofică; IC, insuficienta cardiaca; IM, intramuscular; IV, intravenos; TSVS, tractul de ieșire al ventriculului stâng; MAP, presiune arterială medie; max., maxim; N/A, nu este cazul; PDI, inhibitor de fosfodiesteraza. Legarea la receptor: 0 = afinitate semnificativă zero la receptor; + la +++++ = afinitate relativă minimă până la maximă la receptor.

Adaptat din Overgaard CB, Dzavik V: Inotropi și vasopresori: revizuirea fiziologiei și a utilizării clinice în bolile cardiovasculare. Circulație 118(10):1047-1056, 2008.

îngrijorarea că efectele adverse ale epinefrinei pot depăși beneficiile.

Fenilefrină

Fenilefrina este un agonist sintetic, selectiv, care are ca rezultat vasoconstricție sistemică și, adesea, bradicardie reflexă. Pe baza proprietăților sale vasoconstrictoare puternice, utilizarea sa este rezervată în primul rând șocului vasodilatator. Ca și în cazul altor vasoconstrictoare, fenilefrina poate provoca ischemie periferică semnificativă la doze mari.

Vasopresina

Vasopresina, sau hormonul antidiuretic (ADH), este un hormon peptidic care este sintetizat în hipotalamus și secretat de glanda pituitară ca răspuns la scăderea volumului intravascular sau a hiperosmolalității plasmatice. Se crede că activitatea sa vasopresoare este rezultatul contracției musculare netede arteriale mediată prin agonismul receptorului V1 asupra sistemului vascular (vezi Tabelul 25-4). Vasopresina este utilizată de obicei pentru șocul vasodilatator refractar, în special pentru șocul septic. Vasopresina este adesea folosită ca adjuvant în șocul septic, permițând doze mai mici de strategie de transport echivalentă a ratei de mortalitate a norepinei care a fost demonstrată pentru rata mortalității norepine. doze mari de norepinefrină.47 În propria noastră practică, folosim ocazional această abordare „cu economisire adrenergică" la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, în special în situația șocului mixt cardiogen și vasodilatator. Această strategie se bazează pe ipoteza că vasopresina endogenă poate scădea în timp din cauza epuizării rezervelor neurohipofizare și a inhibării vasopresinei indusă de norepinefrină și că vasopresina poate contracara mecanismele care stau la baza vasodilatației inflamatorii, inclusiv activarea canalului KATP și producția de oxid nitric21. Studiul pe 36 de pacienți cu șoc cardiogen după IM a raportat că utilizarea vasopresinei a îmbunătățit semnificativ presiunea arterială medie fără modificarea indicelui cardiac sau a presiunii capilare pulmonare.48

Inotropi

Inotropii măresc debitul cardiac printr-o creștere a contractilității. Acei agenți utilizați cel mai frecvent pentru acest efect (dobutamina și milrinona) cresc, de asemenea, frecvența cardiacă și reduc RVS (vezi Tabelul 25-4). Dobutamina este o amină simpatomimetică sintetică, iar milrinona este un inhibitor al enzimei fosfodiesterazei-3 (PDE); astfel, cu ambii agenți, adenozin monofosfatul ciclic intracelular (AMPc) este crescut. Milrinona are un timp de înjumătățire mai mare decât dobutamina (aproximativ 2,5 ore față de 2 minute cu funcție renală normală) și, de asemenea, tinde să fie asociată cu un grad mai mare de vasodilatație pulmonară și mai puține evenimente aritmice. De remarcat, într-un studiu randomizat al acestui medicament pentru insuficiența cardiacă acută (Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienței cardiace cronice), milrinona nu a redus mortalitatea, iar într-o analiză retrospectivă a Registrului național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE), dobutamina a fost asociată în mod tipic cu o

mortalitate mai mare, în condiții de mortalitate mai mare. limitat la pacienții care nu pot fi tratați numai cu vasodilatatoare și terapie diuretică.

Levosimendan este un „sensibilizator de calciu" care mărește răspunsul miofilamentului la calciu la concentrații mai mici, îmbunătățind astfel contractilitatea miocardică fără a crește cererea de oxigen sau supraîncărcarea intracelulară de calciu. În plus, levosimendanul are efecte vasodilatatoare sistemice și coronariene prin acțiune asupra canalelor KATP din mușchiul neted vascular. În ciuda beneficiilor teoretice ale contractilității crescute și vasodilatației în insuficiența cardiacă, supraviețuirea îmbunătățită nu a fost observată în studiile clinice la scară mai mare.8 Deși s-a observat un beneficiu aparent la pacienții cu șoc cardiogen, în special atunci când levosimendanul este combinat cu catecolamine pentru a menține presiunile de perfuzie adecvate, numărul mic de pacienți cu șoc cardiogen studiat, de interpretare, limitează498.

Vasodilatatoare

Nitrații sunt vasodilatatori independenți de endoteliu ai sistemului vascular periferic și coronarian. Venodilatația scade preîncărcarea cardiacă, iar dilatarea arterială mai modestă poate duce la scăderea postîncărcării. În plus, nitrații pot îmbunătăți fluxul coronarian, inclusiv cel din colaterale. În ciuda lipsei de date care să arate o reducere a evenimentelor cardiovasculare adverse majore recurente, din cauza acestor efecte fiziologice favorabile determinate de consensul experților, nitroglicerina intravenoasă are o indicație de clasa I la pacienții cu IM acut și insuficiență cardiacă și/sau ischemie persistentă12,13. poate fi deosebit de util în stabilirea insuficienței cardiace cu hipertensiune arterială sau insuficiență mitrală ischemică acută. De remarcat, nitroprusiatul poate produce hipotensiune arterială semnificativă și, în cazul utilizării prelungite sau a disfuncției renale, toxicitate tiocianat. Nitroprusiatul poate precipita, de asemenea, „furtul coronarian" în stabilirea stenozelor coronariene epicardice. Datorită vasodilatației arteriale și scăderii asociate a tensiunii arteriale, niciunul dintre agenți nu trebuie utilizat timpuriu în declanșarea șocului cardiogen. Cu toate acestea, vasodilatatoarele (în special nitroglicerina intravenoasă) pot fi adăugate cu precauție la pacienți după stabilizarea tensiunii arteriale, pentru a scădea preîncărcarea și congestia.

Managementul volumului

Diureticele sunt pilonul terapiei pentru reducerea preîncărcării la pacienții cu insuficiență cardiacă fără șoc. Diureticele intravenoase de ansă sunt agenții terapeutici de primă linie recomandati, cu dozarea în bolus și perfuziile continue producând rezultate similare în ceea ce privește simptomele, diureza eficientă și rezultatele clinice.6,50 Diureticele tiazidice pot fi adăugate pentru a îmbunătăți răspunsul la diuretic. Ultrafiltrarea (UF) este în general rezervată pacienților cu congestie persistentă care este refractară la terapia medicală intensificată la maxim. Această utilizare limitată se bazează pe constatările din Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF), în care 188 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută decompensată, disfuncție renală progresivă și congestie în curs au fost repartizați aleatoriu unei terapii medicale în trepte, inclusiv diuretice de ansă și

tiazidice și utilizarea selectivă a UF5 sau vasodiuretice UF1. modalitatea a fost inferioară terapiei medicale, evaluată prin înrăutățirea funcției renale în grupul UF, comparativ cu îmbunătățirea funcției renale în grupul cu terapie medicală.

Terapii suplimentare pentru insuficiența cardiacă fără inhibarea sistemului șoc renină-angiotensină-aldosteron

Inhibarea RAAS este recomandată la pacienții post-IM cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă pe baza supraviețuirii îmbunătățite. Motivul pentru inhibarea RAAS include dovezi experimentale și clinice ale unui impact favorabil asupra remodelării ventriculare, îmbunătățirii hemodinamicii și reducerii insuficienței cardiace congestive. Dovezi fără echivoc din studiile randomizate, controlate cu placebo arată că inhibitorii ECA reduc rata mortalității la pacienții cu fracție de ejecție redusă sau semne clinice de insuficiență cardiacă după IM acut. În toate studiile, cu excepția unuia, la astfel de pacienți, terapia cu inhibitori ai ECA a fost inițiată între 3 și 16 zile după IM și a fost menținută timp de 1 până la 4 ani.

La pacienții neselectați cu infarct miocardic acut, inhibitorii ECA administrați pe o durată scurtă de terapie salvează 5 vieți la 1000 de pacienți tratați. La pacienții cu risc mai mare de remodelare adversă, cum ar fi pacienții cu infarct anterior, inhibitorii ECA oferă un beneficiu mai mare în urma administrării precoce (11 vieți salvate/1000). La pacienții cu disfuncție ventriculară sau insuficiență cardiacă la care au fost administrați inhibitori ai ECA pe o durată mai lungă (ani), acest beneficiu este mai mare cu 42 până la 76 de vieți salvate la 1000 de pacienți tratați. La pacienții cu IM acut cu risc de insuficiență cardiacă, reducerea mortalității cu inhibitori ai ECA este însoțită de reduceri semnificative ale dezvoltării insuficienței cardiace, susținând rațiunea fiziopatologică de bază pentru administrarea acestei clase de medicamente la pacienții cu IM acut. Pacienții cu infarct miocardic acut și infarct anterior, infarct anterior, clasa Killip II sau mai rău, sau dovezi de deprimare a funcției ventriculare globale într-un studiu imagistic ar trebui să primească tratament pe tot parcursul vieții cu inhibitori ECA.

O metodă alternativă de inhibare farmacologică a RAAS este prin administrarea blocanților receptorilor angiotensinei II (ARA). Studiul VALIANT a comparat efectele ARB valsartan versus captopril în monoterapie și în combinație cu captopril asupra mortalității la pacienții cu IM acut complicat de disfuncție sistolică ventriculară stângă și/sau insuficiență cardiacă, repartizați aleatoriu celor trei regimuri de medicamente în decurs de 10 zile de la MI.52 Ratele mortalității au fost similare în grupul cu trei tratamente cu valsar. 19,3% în grupul valsartan plus captopril și 19,5% în grupul cu captopril singur. Alegerea între inhibarea ECA și un BRA după infarct miocardic acut ar trebui să se bazeze pe experiența medicului cu medicamentele, tolerabilitatea pacientului, siguranța, comoditatea și costul.

Blocarea aldosteronului este o altă strategie farmacologică pentru inhibarea RAAS. Studiul EPHESUS a repartizat aleatoriu 6642 de pacienți cu IM acut complicat cu disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă la un regim de blocant selectiv al aldosteronului eplerenonă sau placebo în combinație cu farmacoterapie postinfarct contemporană. grup de

tratament. Mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea pentru evenimente cardiovasculare au fost, de asemenea, reduse de eplerenonă. Hiperkaliemie gravă (concentrația de potasiu seric peste 6 mmol/L) a apărut la 5,5% dintre pacienții din grupul cu eplerenonă, comparativ cu 3,9% dintre pacienții din grupul placebo (P < 0,002). Favorizam administrarea pe termen lung a blocajului aldosteronului la pacientii cu risc crescut dupa STEMI (fractie de ejectie mai mica de 40%, insuficienta cardiaca clinica, diabet zaharat) care primesc deja un inhibitor ECA si beta-blocant si nu au contraindicatii. Având în vedere creșterea mică, dar certă a riscului de hiperkaliemie gravă asociată cu blocarea aldosteronului, în special cu utilizarea concomitentă a altor măsuri pentru inhibarea RAAS, se recomandă monitorizarea periodică a nivelului de potasiu seric.

0-Blocante adrenergice

Deși beta-blocarea este recomandată în cazul IM acut necomplicat (clasa I), este contraindicată la pacienții cu șoc și se recomandă prudență în ceea ce privește utilizarea la pacienții cu risc de șoc cardiogen. regim de metoprolol intravenos precoce și ulterior de doze mari orale de metoprolol sau placebo în decurs de 24 de ore de la IM, dintre care majoritatea au prezentat STEMI și au fost tratați numai cu fibrinoliză sau terapie medicală. 120 mm Hg), frecvență cardiacă crescută (peste 110 bătăi/min) și prezentare tardivă. Un studiu observațional din registrul NCDR pe 34.661 de pacienți cu NSTEMI sau STEMI tratați cu mai multe terapii contemporane, inclusiv PCI, a constatat că, pe lângă vârsta înaintată, creșterea frecvenței cardiace și scăderea tensiunii arteriale, antecedentele de insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejecție sub 40%) au fost factori de risc pentru utilizarea șocului cardiogen5 sau deces.

În schimb, alte studii au demonstrat rezultate îmbunătățite pe termen lung cu inițierea subacută a betablocadei cronice după infarct miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă. carvedilol sau placebo în medie la 10 zile după IM, au observat rate mai scăzute de deces, infarct miocardic recurent și aritmii atriale și ventriculare cu beta-blocare.6 Ca urmare, ghidurile societății profesionale recomandă ca terapia beta-blocante să fie întreruptă în primele 24 de ore pentru pacienții cu insuficiență cardiacă sau alți factori de risc pentru dezvoltarea șocului. Cu toate acestea, eligibilitatea în spital pentru terapia beta-blocante ar trebui reevaluată după 24 de ore. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă sau funcție ventriculară stângă ar trebui să primească terapie cronică cu beta-blocante pentru prevenirea secundară pe termen lung.12,13.

Agenți de investigație

Studiile randomizate ale terapiilor care vizează inflamația sistemică sau vasodilatația în IM, insuficiență cardiacă sau șoc sunt limitate și, în general, nu s-au dovedit a fi de succes până în prezent. De exemplu, agentul antiinflamator pexelizumab, un anticorp monoclonal împotriva complementului, nu a redus mortalitatea în STEMI acut.5 Datorită rolului presupus al oxidului de azot în cauzarea inadecvat de scădere a RVS și depresie miocardică în șocul cardiogen, acetatul de tilarginină, un inhibitor al oxidului de azot sintetază, a fost studiat (Figura 2-3) la pacienții cu șoc cardiogen acut. Injecția cu acetat de tilarginină într-

un studiu internațional randomizat la pacienții cu MI instabile cu șoc cardiogen (TRIUMPH) pe 398 de pacienți a fost oprită pentru inutilitate, fără nicio diferență în mortalitatea de toate cauzele la 30 de zile, în ciuda creșterii tensiunii arteriale.8,48.

Având în vedere legătura dintre inflamație, creșterea activității xantin oxidazei (XO) și producția de radicali liberi, XO a fost identificat ca o țintă potențială a insuficienței cardiace. Un studiu observațional al terapiei continue cu allopurinol a fost asociat cu o reducere a reinternerilor sau a deceselor cu insuficiență cardiacă la peste 25.000 de pacienți cu insuficiență cardiacă.56 Studiul Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF), care a repartizat aleatoriu 253 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, hiperuridiomie ventriculară și alopurinomie ventriculară stângă.

comparativ cu placebo, nu a identificat o diferență în starea clinică, funcție sau fracția de ejecție după 24 de săptămâni de terapie.57 Până în prezent, alopurinolul nu a fost studiat în contextul șocului cardiogen.

Albastrul de metilen este un inhibitor al ciclului guanilat care scade cGMP în mușchiul neted vascular, ducând la vasoconstricție. Albastrul de metilen a crescut presiunea arterială medie și RVS, precum și reducerea mortalității, într-un studiu mic al pacienților cu vasoplegie după bypass cardiopulmonar (n = 58). Utilizarea acestuia este contraindicată la pacienții cu șoc cardiogen cu RVS normală sau ridicată, din cauza scăderii rezultate a debitului cardiac.

Suport circulator mecanic

În cazurile severe de șoc cardiogen, terapia farmacologică poate să nu ofere un suport hemodinamic suficient. Se presupune că utilizarea precoce și adecvată a MCS va întrerupe spirala de șoc prin îmbunătățirea debitului cardiac, a tensiunii arteriale și a perfuziei și, prin urmare, va ajuta la corectarea sau limitarea ischemiei în curs, a disfuncției ventriculare progresive, a dezvoltării disfuncției multiorganice și a riscului de deces (vezi Figura 25-4; vezi și Figura 27-1). Cu toate acestea, lipsește demonstrarea unei îmbunătățiri a supraviețuirii pe termen lung în studiile randomizate. Opțiunile pentru MCS temporară, care includ utilizarea pompei cu balon intra-aortic (IABP), dispozitivul de asistență ventriculară percutanată TandemHeart, Impella Recover System, oxigenarea extracorporeală cu membrană (ECMO) și pompa de sânge CentriMag, sunt discutate în detaliu în Capitolul 27. Prezentată aici o scurtă trecere în revistă a considerațiilor în selectarea acestei MCS și intervenție în momentul inițierii acestei MCS.

În general, alegerea suportului mecanic temporar ar trebui să fie ghidată de caracteristicile pacientului în contextul expertizei/experienței instituționale și consultării cu o echipă multidisciplinară, inclusiv personalul de îngrijiri critice, cardiologie intervențională, chirurgie cardiacă și insuficiență cardiacă avansată. Nu de puține ori, MCS temporară este utilizată la pacienții bolnavi acut ca o „punte către decizie”, oferind timp pentru a evalua probabilitatea recuperării și/sau adecvarea terapiei de destinație cu plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară (VAD) sau transplant (vezi Figura 25-6). Declarația ACAI/ACC/HFSA/STS din 2015, bazată în primul rând pe consensul experților, recomandă

ca, având în vedere suportul hemodinamic superior oferit de MCS în comparație cu terapia farmacologică, instituirea precoce a MCS poate fi luată în considerare la pacienții cu șoc cardiogen care nu se stabilizează rapid după intervențiile inițiale (de exemplu, reperfuzie) și poate fi chiar luată în considerare pentru cei care suferă de ICP cu mai multe vase coronariene, de ex. artera) cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție ventriculară stângă.19 Din cauza lipsei de date pentru MCS după IM, sunt necesare studii prospective, randomizate, care compară diferite strategii, pentru a determina beneficiul inițierii MCS după IM, precum și pentru a determina momentul optim și alegerea dispozitivului.

În practica clinică, o abordare rațională este de a iniția o discuție preliminară a opțiunilor pentru MCS percutanat temporar la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la farmacoterapia inițială, astfel încât, dacă nu reușesc să răspundă la titrarea suplimentară a regimului farmacoterapeutic, MCS să poată fi instituită înainte de disfuncția severă a organului terminal. Din propria noastră experiență, odată ce șocul a progresat, cu leziuni hepatice severe, ischemie intestinală evidentă sau dezvoltarea SIRS, rezultatele cu MCS sunt extrem de slabe. Prin urmare, ne străduim să inițiem MCS odată ce există dovezi rezonabile că sprijinul farmacologic este probabil să eșueze și înainte de apariția acestor consecințe severe ale hipoperfuziei de organ terminal.

Selecția dispozitivului ar trebui să se bazeze pe cantitatea de suport hemodinamic necesară, dacă este necesar suportul biventricular (favorizează ECMO sau TandemHeart), dacă este necesară oxigenarea (care necesită ECMO) și pe urgența temporală a inițierii, cu recunoașterea faptului că plasarea unor dispozitive (de exemplu, TandemHeart) necesită mai mult timp. Experiența instituțională și expertiza operatorului tind să joace în mare măsură în opțiunile disponibile pentru MCS.

REZUMAT

Intervenția Latino Americana de Cardiologia; Afirmarea valorii de către Asociația Canadiană de Cardiologie Intervențională-Asociația Canadienne de Cardiologie d'Intervention, J Am Coll Cardiol 65(19):e7-e26, 2015.

Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock, N Engl J Med 345(8):588-5895, 2001.

Overgaard CB, Dzavik V: Inotropi și vasopresori: revizuirea fiziologiei și a utilizării clinice în bolile cardiovasculare, Circulation 118(10):1047-1056, 2008.

ShpektorA: Șocul cardiogen: rolul inflamației, Acute Card Care 12(4):115-118, 2010.

Tamariz L, Hare JM: Citokine inflamatorii în insuficiența cardiacă: roluri în etiologie și utilitate ca biomarkeri, Eur Heart J 31(7):768-770, 2010.

Frangogiannis NG: Răspunsul inflamator în leziunea miocardică, repararea și remodelarea, Nat Rev Cardiol 11(5):255-265, 2014.

Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al.: Markerii leziunii intestinale sunt asociați cu endotoxemia la pacienții resuscitați cu succes, Resuscitation 84(1):60-65, 2013.

Grimaldi D, Sauneuf B, Guivarch E, et al.: Nivelul ridicat de endotoxemie în urma stopului cardiac în afara spitalului este asociat cu severitatea și durata șocului post stop cardiac, Crit Care Med 43(12):2597-2604, 2015.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic, Circulation 126(16):2020-2035, 2012.

Januzzi Jr JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M: Creșterea troponinei la pacienții cu insuficiență cardiacă: în numele celei de-a treia definiții universale a infarctului miocardic Global Task Force: Heart Failure Section, Eur Heart J 33(18):2265-2271, 2012.

Autori/membrii grupului de lucru, Windecker S, Kolh P, et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Toracic Surgery (EACTS). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene a Intervențiilor Cardiovasculare Percutanate (EAPCI), Eur Heart J 35(37):2541-2619, 2014.

Mor-AviV, Lang RM, Badano LP, et al.: Tehnicile ecocardiografice curente și în evoluție pentru evaluarea cantitativă a mecanicii cardiace: declarație de consens ASE/EAE privind metodologia și indicațiile aprobate de Societatea Japoneză de Ecocardiografie, J Am Soc Echocardiogr 24(3):277-313, 2011.

Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK: Monitorizarea debitului cardiac: o perspectivă integrativă, Crit Care 15(2):214, 2011.

Task Force on the Management Of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarct of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al.: ESC guidelines for the management of acute myocardial infarct in patients presenting with ST-segment elevation, Eur Heart J 33(20):2569-20612, 206.

den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, et al.: Microcirculația afectată prezice un rezultat slab al pacienților cu infarct miocardic acut complicat de șoc cardiogen, Eur Heart J 31(24):3032-3039, 2010.

Scheeren TW, Schober P, Schwarte LA: Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications, J Clin Monit Comput 26(4):279-287, 2012.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG și colab.: Revascularizare precoce și supraviețuire pe termen lung în șocul cardiogen care complică infarctul miocardic acut, JAMA 295(21):2511-2515, 2006.

Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.: Intraaortic balloon support for myocardial infarct with cardiogenic shock, N Engl J Med 367(14):1287-1296, 2012.

Engstrom T, Kelbek H, Helqvist S și colab.: Revascularizarea completă versus tratamentul leziunii vinovate numai la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST și boală multivasală (DANAMI-3-PRIMULTI): un studiu controlat, randomizat, deschis, Lancet 386(999904): 516.

Wald DS, Morris JK, Wald NJ: Preventive angioplasty in myocardial infarct, N Engl J Med 370(3):283, 2014.

Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ și colab.: Studiu randomizat de revascularizare completă versus leziune numai la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate primare pentru STEMI și boala multivasală: studiul CvLPRIT, J Am Coll Cardiol 65(10):963-972, 2015.

Mylotte D, Morice MC, Eltchaninoff H, și colab.: Intervenția coronariană percutanată primară la pacienții cu infarct miocardic acut, stop cardiac resuscitat și șoc cardiogen: rolul revascularizării multivasale primare, JACC Cardiovasc Interv 6(2):115-125, 2013.

Asfar P, Teboul JL, Radermacher P: High versus low blood-pressure target in septic shock, N Engl J Med 371(3):283-284, 2014.

Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM și colab.: Dopamină în doză mică sau nesiritidă în doză mică în insuficiența cardiacă acută cu disfuncție renală: studiul randomizat ROSE cu insuficiență cardiacă acută, JAMA 310(23):2533-2543, 2013.

De Backer D, Biston P, Devriendt J și colab.: Comparație între dopamină și norepinefrină în tratamentul șocului, N Engl J Med 362(9):779-789, 2010.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, Crit Care Med 41(2):580-637, 2013.

Hagihara A, Hasegawa M, Abe T și colab.: Utilizarea și supraviețuirea epinefrinei prespitalicești în rândul pacienților cu stop cardiac în afara spitalului, JAMA 307(11):1161-1168, 2012.

Dumas F, Bougouin W, Geri G și colab.: Este epinefrina în timpul stopului cardiac asociat cu rezultate mai proaste la pacienții resuscitați? J Am Coll Cardiol 64(22):2360-2367, 2014.

Russell JA: Revizuire de la bancă la noptieră: vasopresina în managementul șocului septic, Crit Care 15(4):226, 2011.

Nativi-Nicolau J, Selzman CH, Fang JC, Stehlik J: Pharmacologic therapies for acute cardiogenic shock, Curr Opin Cardiol 29(3):250-257, 2014.

Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K și colab.: Agenți inotropi și strategii vasodilatatoare pentru infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen sau sindrom de debit cardiac scăzut, Cochrane Database Syst Rev(1)CD009669, 2014.

Felker GM, Lee KL, Bull DA și colab.: Strategii diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată, N Engl J Med 364(9):797-805, 2011.

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al.: Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome, N Engl J Med 367(24):2296-2304, 2012.

WelchTD, Yang EH, Reeder GS, Gersh BJ: Managementul modern al infarctului miocardic acut, Curr Probl Cardiol 37(7):237-310, 2012.

Lang CC, Struthers AD: țintirea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în insuficiența cardiacă, Nat Rev Cardiol 10(3):125-134, 2013.

Rassi AN, Cavender MA, Fonarow GC și colab.: Tendințe temporale și predictori în utilizarea antagoniștilor de aldosteron post-infarct miocardic acut, J Am Coll Cardiol 61(1):35-40, 2013.

Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, et al.: Treatment and outcomes in patients with myocardial infarct treated with acute Ș-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(R), Am Heart J 161(5):864-870, 2011.

Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L: Guta, utilizarea alopurinolului și rezultatele insuficienței cardiace, Arch Intern Med 170(15):1358-1364, 2010.

Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, și colab.: Efectele inhibării xantinoxidazei la pacienții cu insuficiență cardiacă hiperuricemică: studiul Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF), Circulation 131(20):1763-1771, .

Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic

James C. Fang și Jack H. Morshedzadeh

INTRODUCERE

Infarctul miocardic (IM) cauzat de boala coronariană rămâne principala cauză de deces în Statele Unite (vezi capitolul 2).1 Deși apariția unităților de îngrijire coronariană și a terapiei de reperfuzie precoce a scăzut rata mortalității în spitale pentru infarct miocardic acut cu o treime, infarctul miocardic acut rămâne o cauză importantă de deces. mortalitatea intraspitalicească a IM. Printre aceste complicații se numără infarctul de ventricul drept (VD), complicațiile mecanice (ruptura peretelui liber al ventriculului stâng [LV], pseudoanevrismul, ruptura septului ventricular sau regurgitarea mitrală acută), anevrismul ventricular și trombul VS cu sau fără embolizare. Diagnosticul rapid al IM și terapia de reperfuzie rapidă au scăzut incidența acestor complicații; cu toate acestea, atunci când apar, supraviețuirea rămâne dependentă de diagnosticul în timp util și de tratamentul urgent sau urgent.

INFARCTUL VENTRICULAR DREPT

Infarctul VD apare rareori izolat. Cincizeci la sută dintre pacienții cu IM inferior și <10% dintre pacienții cu infarct anterior au un anumit grad de afectare a VD.2 Infarctul VD semnificativ rezultă aproape întotdeauna dintr-o ocluzie proximală a arterei coronare drepte, care compromite fluxul către ramurile VD majore. Infarctul septului ventricular dintr-o ocluzie a arterei descendente anterioare stângi proximale (LAD) poate afecta, de asemenea, performanța VD din cauza impactului important al funcției sistolice septului asupra ejecției VD. VD este mai rezistent la infarct decât VS, deoarece are un consum mai mic de oxigen miocardic, care este cauzat de masa musculară mai mică și de o anumită livrare de oxigen din endocard în peretele liber subțire. Deoarece funcția VD își revine adesea după infarct, unii cercetători au preferat conceptul de „uimire” VD în loc de infarct permanent.3

Infarctul VD poate duce la scăderea debitului cardiac ca urmare a distensiei acute a VD, a reducerii contractilității VD și a incapacității de a umple VD prin circulația pulmonară. Disfuncția diastolică acută și mărirea VD produc un impediment pentru umplerea VD și duce la congestie venoasă. Scăderea volumului vascular cerebral înainte de VD din scăderea

contractilității VD este în continuare compromisă de regurgitarea tricuspidiană funcțională semnificativă ca o consecință a dilatației acute a VD. Mai mult, performanța sistolică a VD poate fi împiedicată și mai mult de hipertensiunea pulmonară pasivă ca o consecință a presiunii terminale diastolice (EDP) de VS din infarct concomitent de VS. Scăderea volumului cursei RV înainte duce în cele din urmă la incapacitatea de a umple VS.

Creșterea volumului VD și RVEDP deplasează, de asemenea, septul interventricular către VS cu volum compromis, afectând și mai mult umplerea și complianța VS. Ischemia septului interventricular, cu pierderea contribuției la funcția sistolică globală a VD, va reduce și mai mult volumul stroke al VD. În cele din urmă, dilatarea VD în pericardul necompliant duce la presiuni intrapericardice crescute, determinând o scădere suplimentară a umplerii VS și egalizarea presiunilor diastolice (Figura 26-1).4

Diagnosticul infarctului ventricular drept

Examenul fizic în infarctul ventricular drept

Triada clinică a hipotensiunii arteriale, câmpurilor pulmonare clare și a presiunii venoase jugulare crescute a fost în mod tradițional considerată un marker al infarctului VD la pacienții cu IM inferior. Cu toate acestea, această triadă are o sensibilitate scăzută (25%) și o specificitate ridicată (96%). Semnul Kussmaul (distensia venei jugulare cu inspirație), care indică o complianță slabă a VD, și pulsus paradoxus (o scădere a tensiunii arteriale sistolice > 10 mm Hg la inspirație), care indică o dependență interventriculară crescută atunci când VD se dilată brusc în spațiul pericardic fix, pot apărea și cu infarct VD. Considerentul principal de diagnostic diferențial este tamponarea cardiacă din ruptura peretelui liber, care se caracterizează prin prezența pulsus paradoxus, dar lipsa semnului Kussmaul. Auscultarea poate evidenția un galop S3 și S4 pe partea dreaptă și un suflu de regurgitare tricuspidiană. Ocazional VD poate fi prezent de la VD acut dilatat. Ocazional, un suflu sistolic aspru poate semnifica coexistența unui defect septal ventricular inferobazal care complică IM inferoposterior concomitent. Undele a-canon în pulsul jugular și bradicardia pot sugera blocarea cardiacă concomitentă ca

bine. Refluxul hepatojugular poate fi de asemenea prezent. Hipoxemia care nu corectează folosind oxigen cu debit mare poate indica un șunt atrial printr-un foramen oval permeabil dacă presiunea atrială dreaptă depășește presiunea atrială stângă. Cu toate acestea, electrocardiografia și imagistica neinvazivă sunt pietrele de temelie ale diagnosticului de infarct VD datorită specificității lor ridicate și sensibilității scăzute asociate cu examenul fizic.

Electrocardiografia infarctului ventricular drept

Infarctul VD este frecvent diagnosticat cu electrocardiograma (ECG) și se realizează cel mai bine cu derivațiile precordiale corecte. Din cauza asocierii infarctului VD cu IM inferior, supradenivelarea segmentului ST în derivațiile inferioare (II, III, avF) ar trebui să fie întotdeauna însoțită de evaluarea derivațiilor precordiale drepte. Suspiciunea de infarct VD este crescută și mai mult atunci când există o supradenivelare disproporționată a

segmentului ST a derivației III mai mare decât a sondei II. Pe un ECG din partea dreaptă, supradenivelarea segmentului ST de peste 1 mm în derivația V4R este considerată semnificativă și este, de asemenea, un puternic predictor independent al complicațiilor majore și al mortalității în spital. Se crede că această supradenivelare a segmentului ST reprezintă o leziune ischemică a septului posterobazal. Mai multe alte criterii ECG au fost propuse în evaluarea pacienților cu suspiciune de infarct VD (Figura 26-2).

Hemodinamica în infarctul ventricular drept

Utilizarea hemodinamicii invazive în momentul revascularizării sau în timpul managementului inițial al unui IM inferior poate oferi o perspectivă asupra gradului de disfuncție a inimii drepte (Figura 26-e1). Dacă funcția atrială dreaptă nu este compromisă, unda a și coborârea x a presiunii atriale drepte sunt îmbunătățite, dar coborârea y poate fi tocită din cauza disfuncției pandiastolice a VD. La pacienții cu disfuncție atrială dreaptă asociată, presiunile atriale drepte sunt adesea mai mari, dar unda a va fi deprimată, iar coborârile x și y vor forma un model „M sau W”. O coborâre rapidă a infarctului VD ar trebui să determine, de asemenea, luarea în considerare a insuficienței tricuspidiene (TR) concomitentă. Dacă TR este severă, forma de undă atrială dreaptă va aproxima forma de undă RV. Un semn de „rădăcină pătrată” poate fi prezent în trasarea VD și reflectă o umplere slab conformă a VD exclusiv în diastola precoce, înainte ca obturația să fie brusc trunchiată. Criteriile pentru infarctul VD semnificativ hemodinamic includ: (1) presiune atrială dreaptă (RAP) crescută mai mare de 10 mm Hg; (2) un raport RAP crescut la presiunea capilară pulmonară (PCWP) mai mare de 0,86; (3) o presiune îngustă a pulsului arterei pulmonare; (4) un raport crescut de RVEDP la LvEdP; și (5) o scădere a indicelui de pulsatilitate a arterei pulmonare mai mic de 1 (PAPi = presiunea pulsului PA/RAP).5

Ecocardiografia infarctului ventricular drept

Ecocardiografia este un instrument disponibil pe scară largă și ieftin pentru evaluarea cuprinzătoare a structurii, funcției și hemodinamicii VD (vezi și Capitolul 31). Ecocardiografia VD are multe provocări tehnice, inclusiv forma complexă a VD, vizualizarea incompletă în orice vedere ecocardiografică unică și dependența de postîncărcare a VD, ceea ce poate duce la interpretarea inexactă a performanței VD.6 Au fost utilizați câțiva parametri tradiționali și noi pentru a evalua gradul de disfuncție a VD în setarea inferioară a MI26-3 (figura 226-1T). Este important de reținut că constatările ecocardiografice ale disfuncției VD pot fi temporare și se pot rezolva în câteva ore. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) (vezi capitolul 33) a devenit standardul de aur pentru evaluarea neinvazivă a funcției VD și este cea mai precisă metodă pentru determinarea amplorii infarctului și a masei, volumului și fracției de ejecție VD (Figura 26-e2).

Prognosticul cu infarct ventricular drept

Deși infarctul VD poate duce la efecte hemodinamice acute profunde, aritmii și creșterea în spital

ECG

presiunea RA

26

FIGURA 26-e1 Înregistrări hemodinamice de la un pacient cu model W de presiune atrială dreaptă (RA), cronometrate la (A) electrocardiografie (ECG) și (B și C) presiunile ventriculare drepte (RV). Vârfurile lui W sunt formate din unde A proeminente cu o coborâre sistolica X ascuțită asociată, urmată de o coborâre Y relativ tocită. Presiunea sistolică maximă a VD (RVSP) este scăzută, relaxarea VD este prelungită și au loc o scădere și o creștere rapidă a presiunii telediastolice VD (RVEDP). (Din Goldstein JA, et al: Determinants of hemodynamic compromise with sever right ventricular infarct. Circulation 1990;82:359; Fig. 4.)

FIGURA 26-e2 Imagine de rezonanță magnetică cardiovasculară îmbunătățită cu contrast a (A) infarctului miocardic ventricular drept și (B) angiografie cinematografică înainte și (C și D) după angioplastia percutanată în cazul corespunzător. Vedere mărită pe axa scurtă cu infarct al peretelui ventricular drept (săgeți roșii) și ventriculului stâng inferior. Artera coronară dreaptă proximală oclusă a fost recanalizată cu angioplastie percutanată, iar ramura ventriculară dreaptă majoră (săgețile albe) a fost recunoscută. (Din Inohara T: Provocările în managementul infarctului ventricular drept. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2:228, 2013; Fig 1.)

Complicații în spital și evaluare

FIGURA 26-2 Rezumatul caracteristicilor electrocardiografice ale infarctului miocardic (IM) ventricular drept care complică IM inferior. Angiografia coronariană a confirmat ocluzia proximală a arterei coronare drepte cu boală minoră a arterei descendente anterioare stângi. (Din Kakouros N, Cokkinos D: Infarctul miocardic ventricular drept: fiziopatologie, diagnostic și management. Postgrad Med J 86:722, 2010.)

mortalitatea, insuficienta cardiaca dreapta cronica secundara infarctului VD este rara. Pacienții cu IM inferior au un risc substanțial crescut de deces pe termen scurt în timpul spitalizării dacă este prezentă implicarea VD, dar cei care supraviețuiesc spitalizării au un prognostic relativ bun pe termen lung. Acest paradox este atribuit caracteristicilor favorabile ofertei-cerere ale VD Alte caracteristici anatomice și fiziologice unice ale VD contribuie, de asemenea, la recuperarea după infarctul VD. În primul rând, circulația pulmonară prezintă o postîncărcare semnificativ mai mică în comparație cu circulația sistemică, astfel încât un gradient de perfuzie minim este suficient pentru a menține fluxul sanguin pulmonar. În al doilea rând, peretele subțire liber VD permite perfuzia coronariană atât în sistolă, cât și în diastolă. În al treilea rând, RV are o bogată aport arterial colateral din artera LAD care asigură, de asemenea, cea mai mare parte a fluxului sanguin către septul ventricular.

Tratamentul infarctului ventricular drept

Un rezumat concis al evaluării și tratamentului IM inferior complicat de disfuncția VD este oferit în Figura 26-4. Principalul management al infarctului VD este revascularizarea imediată. Odată ce fluxul coronarian a fost stabilit, atenția este apoi îndreptată către stabilizarea hemodinamică și electrică. La pacienții cu infarct VD, VD dilatat necompliant este dependent de preîncărcare, ceea ce va exacerba o rigiditate a VD care poate fi lipsită de preîncărcare. Orice TABEL 26-1 Parametri ecocardiografici utilizați pentru a evalua disfuncția ventriculară dreaptă în cadrul infarctului miocardic

Parametru

Creșterea raportului dintre dimensiunea diastolică RV și VS

Anomalii de mişcare liberă a peretelui RV

Mișcarea septală interventriculară paradoxală

Modificarea ariei fracționale

Excursie sistolică în plan inelar tricuspidian

Imagistica Doppler a țesutului a vitezei de vârf a inelului lateral tricuspidian sistolic (S')

Indicele de performanță miocardică VD sau indicele Tei

Tensiunea longitudinală sistolica de vârf RV

Fracția de ejecție a VD așa cum este evaluată prin ecocardiografie 3D

3D, tridimensional; VS, ventricular stâng; RV, ventricul drept.

măsura care reduce și mai mult preîncărcarea VS va fi dăunătoare; prin urmare, vasodilatatoarele și diureticele sunt contraindicate. Deși majoritatea pacienților (75%) cu infarct VD sunt tăcuți din punct de vedere clinic, fără compromisuri hemodinamice semnificative, infarctul VD poate fi ulterior „demascat” cu tratament standard pentru infarctul VD (de exemplu, p-blocare, morfină și nitroglicerină) care exacerbează starea de sensibilitate la preîncărcare.

Expansiunea adecvată a volumului plasmatic, în mod ideal cu ajutorul monitorizării invazive, este esențială în tratamentul infarctului VD atunci când sunt prezente un debit cardiac scăzut și un șoc.

FIGURA 26-3 (A) Un pacient cu ocluzie acută a arterei coronare drepte proximale (RCA), ducând la (B) dilatarea ventriculului drept și (C) scăderea performanței ventricularului drept, așa cum este indicat de excursia sistolică a planului inelar tricuspidian redus (TAPSE). Vederea apicală cu patru camere este concentrată pe ventriculul drept (RV) pentru a optimiza imaginea peretelui lateral și pentru a măsura diametrele ventricularului drept bazal (RVD1) și al cavității mediane (RVD2). LA, Atriul stâng; VS, ventriculul stâng; RA, atriul drept. (Din Rallidis L, Makavos G, Nihoyannopoulos P: Din implicarea ventriculului drept în boala coronariană: rolul ecocardiografiei pentru diagnostic și prognostic. J Am Soc Echocardiogr 27:227, 2014.)

Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic

FIGURA 26-4 Algoritmul de tratament pentru pacienții cu suspiciune de infarct ventricular drept (VD). ECMO, Oxigenare membranară extracorporeală; IABP, pompa cu balon intra-aortic; LVEDP, presiunea end-diastolică a ventriculului stâng; PAPi, indicele de pulsatilitate a arterei pulmonare; PCWP, presiunea capilarului pulmonar; pRVAD, dispozitiv de asistență ventriculară dreaptă percutanată; RAP, presiunea

atrială dreaptă; RVEDP, presiunea diastolică a ventriculului drept; S', imagistica tisulară Doppler cu undă de puls a inelului tricuspidian lateral; TAPSE, excursie sistolică în plan inelar tricuspidian.

(vezi capitolul 25). Înlocuirea lichidelor poate fi o provocare la pacienții cu disfuncție severă a VD, dar se recomandă să „conduceți" pasiv umplerea VS (de exemplu, o circulație asemănătoare Fontan). O abordare prea agresivă a expansiunii de volum poate duce la o deteriorare clinică suplimentară din cauza efectelor dăunătoare ale încărcării excesive de volum. Dilatarea excesivă a VD poate compromite debitul VS din cauza constrângerii pericardice și a exagerării interdependenței biventriculare. Prin compromiterea umplerii VS, această situație va scădea volumul vascular cerebral și va precipita o stare de debit scăzut, în special dacă este prezentă bradicardie concomitentă. Presiunea optimă de umplere a VD în infarctul VD nu este cunoscută; studiile care au folosit protocoale standard de încărcare a volumului nu au demonstrat îmbunătățiri ale debitului cardiac, dar pot fi limitate de statutul variabil al volumului inițial al pacienților.

Contracția septală interventriculară contribuie la 30% până la 50% din activitatea de accident vascular cerebral VD. Pacienții cu contracție a septului VS intactă (manifestată ca mișcare paradoxală a septului cu îngroșare păstrată la ecocardiografie) au un prognostic mai bun. În infarctul VD asociat cu disfuncție septală semnificativă, hipotensiunea arterială și debitul cardiac scăzut pot fi refractare la optimizarea inițială a fluidelor. În aceste circumstanțe, utilizarea stimulării inotrope (de obicei cu dobutamina) va îmbunătăți performanța VD prin îmbunătățirea contracției globale a VD și creșterea deplasării septului în VD.

Stabilizarea electrică, inclusiv o frecvență cardiacă adecvată și sincronia atrioventriculară (AV), sunt esențiale pentru păstrarea debitului cardiac în infarctul VD. Blocul AV de grad înalt și hipotensiunea arterială asociată bradicardiei fără bloc AV complică frecvent IM inferior. Aceste aritmii sunt atribuite efectelor ischemiei nodale AV și reflexelor cardioinhibitoare (Bezold-Jarisch) care decurg din stimularea aferentelor vagale în peretele ischemic inferoposterior VS. VD ischemic are un volum stroke relativ fix la fel ca VS lipsit de preîncărcare. Prin urmare, debitul biventricular este dependent de frecvența cardiacă. La unii pacienți bradicardici hipotensivi, atropina poate restabili ritmul fiziologic. Dacă este necesară stimularea temporară, stimularea atrială dreaptă, mai degrabă decât RV, este favorizată pentru a menține sincronia AV. Stimularea transvenoasă acută poate fi dificilă din punct de vedere tehnic cu plasarea și asigurarea unei derivații transvenoase în apendicele atrial drept. În cazul stimularii ventriculare de urgență, atât senzorul, cât și stimularea pot fi inadecvate într-un VD acut infarctat, care este, de asemenea, predispus la perforație și aritmii ventriculare.

Sprijinul circulator mecanic (vezi capitolul 27) poate fi, de asemenea, necesar pentru cei cu hipotensiune arterială refractară care nu răspunde la resuscitarea volumetrică, terapia inotropă și tratamentul bradiaritmiilor. Utilizarea unei pompe cu balon intra-aortic poate fi

benefică la pacienții cu infarct VD, deși mecanismul exact al beneficiului este neclar. Contrapulsarea pompei cu balon nu îmbunătățește direct performanța RV; cu toate acestea, creșterea presiunii de perfuzie coronariană și efectele asupra funcției sistolice și diastolice ale VS (de exemplu, contracția îmbunătățită a septului interventricular) pot fi critice. Atunci când eșecul VD nu răspunde la terapia medicală și suportul pompei cu balon, un dispozitiv de asistență VD poate fi adecvat. Aceste dispozitive sunt discutate în capitolul 27.

COMPLICATII MECANICE

DE INFARCTUL MIOCARDICII

Cea mai dramatică complicație a IM acut implică ruperea sau ruperea țesutului acut infarct. Un astfel de diagnostic ar trebui luat în considerare în IM ori de câte ori există instabilitate hemodinamică severă sau o schimbare bruscă a stării clinice. Prezentarea clinică a rupturii miocardice depinde de amploarea şi locul rupturii, care include septul interventricular, muşchii papilari sau peretele liber al oricărui ventricul (Figura 26-5). Cele mai multe rupturi apar în primele 2 până la 5 zile după IM, când miocardul necrotic este cel mai vulnerabil la ruptură de la presiunile sistolice care apar în VS. Înainte de era reperfuziei, incidența raportată a rupturii era de până la 6%. În epoca actuală, cu progrese în revascularizarea în timp util și terapiile farmacologice adjuvante, incidența raportată este mai mică de 2% (Figura 26-e3).7 Managementul definitiv necesită intervenție chirurgicală, dar este limitat în practică de diferite praguri de risc chirurgical de către chirurgii cardiaci. Figura 26-6 oferă o privire de ansamblu asupra constatărilor clinice, diagnosticului și tratamentului acestor complicații mecanice întâlnite după un IM.

Ruptura peretelui liber ventricular stâng

Ruptura peretelui liber ventricular se prezintă de obicei catastrofal cu colaps hemodinamic, disociere electromecanică, tamponare, șoc și moarte. Ruptura peretelui liber a fost descrisă în pereții anterior, posterior și lateral ai VS. Din punct de vedere patologic, au fost identificate trei tipuri de rupturi (Figura 26-7). Ruptura de tip 1 este caracterizată ca o ruptură bruscă asemănătoare unei fante care apare în timpul fazei acute a unui IM (<24 ore).

Ruptura de tip 2 rezultă dintr-un proces subacut cu necroză localizată a miocardului, rezultând o ruptură progresivă lentă, adesea la zona de frontieră dintre miocardul necrotic și cel viabil. Ruptura de tip 3 este precedată de dezvoltarea subțierii miocardice, cu ruptură în centrul zonei subțiate, care apare de obicei în faza târzie a IM (>7 zile). Hemoragia intramiocardică este, de asemenea, observată frecvent la autopsie și, în mod paradoxal, este asociată cu terapia de reperfuzie.7

Ruptura peretelui liber este mai frecvent întâlnită la pacienții care prezintă primul IM, cu infarct anterior, care sunt adulți în vârstă (>70 de ani) și la femei. Alți posibili factori de risc pentru ruptură includ hipertensiunea arterială în timpul fazei acute a IM, lipsa anginei anginoase antecedente sau antecedente de IM, lipsa aportului colateral de sânge, utilizarea

de corticosteroizi sau antiinflamatoare nesteroidiene și administrarea de fibrinolitice la mai mult de 14 ore de la debutul simptomelor.

Diagnosticul clinic de ruptură a peretelui liber trebuie luat în considerare ori de câte ori există instabilitate hemodinamică severă și/sau bruscă și este sugerat de constatările examenului fizic de tamponare cardiacă și disociere electromecanică (Figura 26-6). Rareori, pacienții pot prezenta o ruptură ventriculară subacută, care se manifestă prin durere pericardică, semne ECG de pericardită și frecare pericardică. Din cauza naturii obișnuite abrupte și catastrofale a rupturii, evaluarea diagnostică de confirmare nu este întotdeauna fezabilă. Cu toate acestea, dacă timpul permite, ecocardiografia poate fi diagnostică (vezi capitolul 31). Dacă este disponibilă, cateterizarea arterială pulmonară va dezvălui egalizarea presiunilor atriale drepte, diastolice VD și capilare pulmonare în concordanță cu tamponada cardiacă și ar trebui să fie distinsă de infarctul VD. Prezența unui revărsat pericardic de dimensiuni moderate (>1 cm) este asociată cu o mortalitate ridicată după infarct miocardic acut și ar trebui să determine întotdeauna luarea în considerare a rupturii peretelui liber.8 Dacă se poate obține stabilitatea clinică, ar trebui luată în considerare tomografia computerizată cardiacă sau RMC.

1977-1989 1990-2000 2001-2011

FIGURA 26-e3 Incidența rupturii cardiace (RC) scade în asociere cu utilizarea crescută a terapiei de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic acut (IMA). Panoul din stânga, rata de incidență a CR la pacienții cu IAM. Panoul din dreapta-sus, incidența intervenției coronariene percutanate primare (PPCI) pentru IAM. Panoul dreapta-jos, incidența fibrinolizei pentru IAM. Un total de 5699 de pacienți spitalizați cu IAM au fost împărțiți în trei cohorte: 1977 până în 1989, 1990 până în 2000 și 2001 până în 2011. (De la Honda S, et al: Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial over 35 years of Heart Asfarocction). 3:e000984, 2014 Fig. 2.)

FIGURA 26-5 Complicaţiile infarctului miocardic. (A) Ruptură anterioară a miocardului într-un infarct acut (săgeată). (B) Ruptura septului ventricular (săgeată). (C) Ruptura completă a unui mușchi papilar necrotic. (D) Pericardită fibrinoasă, care prezintă o suprafață epicardică întunecată, rugoasă, deasupra unui infarct acut. (E) Expansiunea precoce a infarctului anteroapical cu subțierea peretelui (săgeată) și tromb mural. (F) Anevrism ventricular stâng apical mare. Ventriculul stâng este pe dreapta în această vedere apicală cu patru camere a inimii. (De la Schoen FJ, Mitchell RN: The heart. În Kumar V, et al, editori: Robbins and Cotran pathologic basis of disease, a 9-a ed. Saunders, Philadelphia, 2015.)

Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic

pentru a confirma și localiza perforația în astfel de cazuri (vezi capitolul 33). Dacă o astfel de imagistică secundară nu este disponibilă sau este fezabilă de efectuat, pericardiocenteza cu măsurarea hematocritului lichid poate fi confirmatoare pentru ruptura peretelui liber.

Supraviețuirea pacienților cu ruptură a peretelui liber depinde de diagnosticul prompt, stabilizarea hemodinamică și intervenția chirurgicală imediată. Mortalitatea în spital pentru ruptură cardiacă poate fi în scădere deoarece rata și succesul intervenției chirurgicale urgente pentru această afecțiune a crescut (Figura 26-8).7 Utilizarea drenajului pericardic

trebuie luată în considerare cu prudență, dacă este deloc; drenajul poate asigura o ameliorare hemodinamică pe termen scurt, dar extinderea rupturii poate apărea cu pierderea tamponării „presiunii”. La pacienții cărora li se recunoaște diagnosticul și sunt supuși unei reparații chirurgicale, mortalitatea operatorie variază de la 18% la 54%, în funcție de reparația chirurgicală tardivă (>7 zile) sau precoce9.

Pseudoaneurism

Ruptura incompletă a miocardului poate apărea atunci când trombul este organizat în concert cu pericardul, sigilând o ruptură a ventriculului, care împiedică astfel dezvoltarea hemopericardului. În timp, această combinație de tromb și pericard va avea ca rezultat un pseudoanevrism care menține comunicarea cu cavitatea VS (Figura 26-9 și Figura 26-10; vezi Figura 31-19, Video 31-20 și Video 31-21), iar acest lucru apare cel mai frecvent în locațiile inferioare și inferolaterale. Pseudoaneurismele se pot prezenta cu embolizare sistemică, insuficiență cardiacă, durere toracică, tahicardie ventriculară și, incidental, la imagistică (de exemplu, cardiomegalie la o radiografie toracică). Diagnosticul este confirmat prin imagistică neinvazivă (vezi capitolul 31) și trebuie suspectat atunci când gura unui anevrism este îngustă, spre deosebire de gâtul larg al anevrismelor miocardice adevărate. Când o ruptură este subacută și se pune diagnosticul de pseudoanevrism, trebuie luată în considerare o intervenție chirurgicală de urgență. Istoria naturală a pseudoanevrismelor tratate chirurgical și netratate nu este clar definită și se bazează în mare parte pe serii de cazuri retrospective uniccentrice. Din punct de vedere istoric, se consideră că pseudoanevrismele conferă un risc mare de ruptură de până la 45%.10 Ar trebui luată în considerare și managementul chirurgical chiar dacă pseudoanevrismul este asimptomatic din cauza riscului imprevizibil de ruptură.

Ruptura septului ventricular

Ruptura septului ventricular (VSR) este similară în multe privințe cu ruptura peretelui liber. Există o distribuție temporală bimodală a prezentării, în funcție de caracteristicile patologice ale rupturii. De obicei, rupturile septale sunt clasificate ca simple sau complexe. Un VSR simplu este un singur defect sau ruptură cu deschideri către ambii ventriculi la aproximativ același nivel (Figura 26-e4). Cu toate acestea, majoritatea VSR-urilor sunt complexe cu canale serpinginoase prin miocard care intră și ies la diferite niveluri ale pereților septului ventricular drept și stâng și aproximează o „ruptură” a septului (Figura 26-e4) (Figura 26-11). Factorii de risc pentru dezvoltarea VSR sunt, de asemenea, similari cu cei ai rupturii peretelui liber.

FIGURA 26-e4 (A) Ruptură simplă de sept ventricular. (B) Ruptură complexă a septului ventricular.

Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic

Complicații în spital și evaluare

Ecocardiografie

Cateterizarea arterei pulmonare*

Ruptură de perete liber Ruptură de sept ventricular Ruptură de mușchi papilar

V V

FIGURA 26-6 Evaluarea decompensării acute severe după infarctul miocardic. *Cateterizarea arterei pulmonare nu este necesară pentru a confirma diagnosticul. Dacă sunt deja în vigoare, constatările pot fi de sprijin și/sau sugestive. Se efectuează dacă rezultatele ecocardiografice sunt neclare. ** Folosind evaluarea Doppler color standard, cu undă continuă și puls, evaluarea fluxului venos pulmonar, volumul regurgitant și calculul fracției. * Terapia farmacologică (vasodilatatoare, inotrope sau vasopresoare) și utilizarea suportului mecanic depind de tensiunea arterială sistemică și nu ar trebui să întârzie intervenția chirurgicală. MR, Insuficiență mitrală.**

Femeie de 69 de ani Bărbat de 68 de ani Femeie de 87 de ani

Ruptură de tip 1 Ruptură de tip 2 Ruptură de tip 3

Hemoragie miocardică (+) Hemoragie miocardică (+) Hemoragie miocardică (+)

Tratat cu fibrinoliză Tratat cu PPCI Fără terapie de reperfuzie

FIGURA 26-7 Cazuri reprezentative de autopsie de ruptură cardiacă (RC). (A) O femeie de 69 de ani cu infarct miocardic acut inferior (IMA) și ruptură Becker tip 1. Ea a suferit fibrinoliză la 4 ore după debutul IAM și a dezvoltat CR la 8 ore după debutul IAM. Arrow, ruptura inferioară a peretelui liber cu hemoragie miocardică masivă. Nu există subțierea peretelui în zona infarctată. (B) Un bărbat de 68 de ani cu IAM anterior și ruptură Becker tip 2. El a suferit o intervenție coronariană percutanată primară (PPCI) la 5 ore după debutul IAM și a dezvoltat CR la 11 ore după debutul IAM. Săgeata, ruptura anterioară a peretelui liber cu hemoragie și eroziune miocardică masivă. Se poate observa eroziunea miocardică la locul rupturii. (C) O femeie de 87 de ani cu IAM anterior și ruptură Becker tip 3; terapia de reperfuzie nu a fost efectuată. Ea a dezvoltat CR la 12 zile după debutul IAM. Săgeată, ruptura anterioară a peretelui liber cu subțierea marcată a miocardului infarct. (Adaptat de la Honda S, et al: Tendințe în caracteristicile clinice și patologice ale rupturii cardiace la pacienții cu infarct miocardic acut peste 35 de ani. J Am Heart Assoc 3:e000984, 2014.)

FIGURA 26-9 Diferențele dintre un pseudoanevrism și un anevrism adevărat. LA, Atriul stâng; VS, ventriculul stâng; RA, atriul drept; RV, ventricul drept. (Din Shah PK: Complications of acute myocardial infarct. În Parmley W, Chatterjee K, editori: Cardiology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987.)

FIGURA 26-10 Ecocardiografia este utilă la diferențierea (A) anevrismului ventricular stâng (LV) (gât cu intrare largă) de (B) un pseudoanevrism VS (gât cu intrare îngustă). (Din

Tsang MG, et al: Ecocardiografia în infarctul miocardic acut. În Lang RM, et al, editori: Ecocardiografia cuprinzătoare a ASE, ed. a 3-a. Philadelphia, Saunders, 2016.)

Manifestările clinice ale VSR sunt direct legate de mărimea defectului și amploarea șuntării de la stânga la dreapta. Un suflu pansistolic aspru cu constatări de insuficiență cardiacă ventriculară dreaptă sau stângă sau instabilitate hemodinamică bruscă și/sau severă ar trebui să alerteze clinicianul asupra prezenței VSR. Edemul pulmonar și hipotensiunea arterială sunt frecvente. Ecocardiografia (vezi Capitolul 31) este esențială pentru confirmarea diagnosticului și pentru a distinge între ruptura mușchiului papilar și VSR (Figura 26-12) (Figura 26-e5) (vezi Figura 31-20A și Videoclipurile 31-22, 31-23, 32-24, 31-25, 31-25, 31-25). Ecocardiografia poate caracteriza, de asemenea, locul, dimensiunea și gradul șuntării de la stânga la dreapta. Calculul mărimii șuntului poate fi evaluat utilizând fluxurile relative prin valvele pulmonare și aortice; un raport mai mare de doi sugerează un șunt mare și indică o urgență mai mare pentru repararea acestuia. Deși cateterismul cardiac drept a fost înlocuit în mare măsură de ecocardiografie, poate ajuta la confirmarea unui diagnostic dacă datele ecocardiografice sunt neclare. Demonstrarea unei „intensificări" a saturației de oxigen între probele de arteră atrială dreaptă și cea pulmonară confirmă prezența unui șunt ventricular, dar se limitează la detectarea șunturilor de cel puțin 1,5:1. O unde v mare este, de asemenea, comună, deoarece volumul mare recirculat copleșește complianța atriului stâng și poate fi confundată cu undele v gigantice ale insuficienței mitrale (MR) acută severă din ruptura mușchiului papilar.

Rata mortalității cu ruptură de sept este de până la 50% pentru pacienții tratați chirurgical și 90% pentru cei tratați medical, dar predispus de riscul chirurgical (Figura 26-13).11 VSR de la IM peretelui inferior apare, în general, în septul inferobazal, este dificil de reparat și este asociat cu un prognostic mai prost decât în septul VSR aprecal anterior, care apare

adesea. Optimizarea hemodinamică cu suport inotrop, vasodilatator și mecanic nu ar trebui să întârzie tratamentul chirurgical definitiv (Figura 26-e6).

Repararea rupturii septului ventricular: sincronizare și abordări

Controversa rămâne cu privire la momentul optim al intervenției chirurgicale la pacienții stabili hemodinamic sau la pacienții cu șunturi de grad modest (de exemplu, Qp/Qs <1,5-2,0). Întârzierea intervenției chirurgicale permite maturizarea și fibroza țesutului infarctat, ceea ce permite repararea chirurgicală mai ușoară. Din păcate, puțini pacienți (<5%) permit o reparație întârziată. Cu toate acestea, amânarea intervenției chirurgicale implică riscul de extindere a rupturii, insuficiență cardiacă, aritmie și moarte subită. Chirurgia precoce este mai dificilă din punct de vedere tehnic, are un risc mai mare de ruptură ventriculară recurentă sau șunt rezidual și este asociată cu o mortalitate chirurgicală semnificativă (Figura 26-14).

Evaluarea candidaturii operatorie este prima prioritate în luarea deciziei clinice pentru repararea VSR și integrează evaluarea riscului chirurgical cu luarea în considerare a chirurgului consultant pentru a stabili dacă există un risc prohibitiv (Figura 26-15).12 Dacă pacientul este candidat la operație, momentul și metoda de reparare a VSR vor fi determinate de starea hemodinamică a VSR, localizarea și dimensiunea disponibilității hemodinamice a VSR, localizarea și dimensiunea operativă a VSR. Majoritatea experților recomandă intervenția chirurgicală urgentă (de exemplu, în 24-48 de ore de la diagnostic).13 Reparația urgentă (de exemplu, <6 ore) a fost asociată cu o mortalitate ridicată, dar este cel mai probabil o reflectare a bolii subiacente a pacientului, mai degrabă decât intervenția chirurgicală în sine. Există puține dovezi care să susțină întârzierile extinse în repararea operativă, în ciuda avantajelor teoretice de a permite vindecarea țesuturilor pentru a depăși tehnica chirurgicală.

FIGURA 26-e6 Repararea unui defect septal ventricular ischemic. Infarctul implică de obicei un perete liber și un sept. Repararea defectului se realizează printr-o incizie în infarctul peretelui ventricular. Defectul septal este închis cu un plasture protetic, iar un al doilea plasture este folosit pentru a închide incizia în peretele liber. (Cu amabilitatea Dr. David Adams, Mt. Sinai, Hospital, New York.)

provocări. Pentru candidații selectați neoperatori, reparația percutanată poate fi luată în considerare dacă este disponibilă.

Închiderea percutanată este o opțiune mai puțin invazivă, dar limitată la pacienții cu defecte simple discrete care au mai puțin de 15 mm în diametru. S-a încercat închiderea percutanată în situația acută cu rezultate variabile. Rata de succes procedurală a oricărui dispozitiv de închidere variază de la 74% la 91%; cu toate acestea, aceste proceduri sunt în cele din urmă asociate cu o mortalitate ridicată (18% până la 65%) și o rată a complicațiilor

(41%).14 Într-o serie de 29 de pacienți consecutivi care au fost supuși închiderii VSR primare transcateter (mediana la 1 zi după recunoaștere), rata inițială de succes a procedurii a fost de 86%. Complicațiile legate de procedură, cum ar fi șuntarea reziduală majoră, ruptura VS și embolizarea dispozitivului, au apărut la 41%. Rata de supraviețuire la 30 de zile a fost de 88% pentru pacienții aflați în șoc înainte de procedură față de 38% la pacienții fără șoc. Ca atare, rezultatele par a fi dominate de starea clinică a pacientului care precede procedura mai mult decât de aspectele tehnice sau succesul procedural imediat al intervenției.15 Markerii disfuncției organelor multisistemice au fost propuși ca instrument de selecție a candidaților adecvați pentru intervenție.16 Sunt necesare dezvoltări tehnice ulterioare și studii prospective pentru a identifica pacienții cei mai potriviti pentru o abordare percutanată.

Insuficiență mitrală acută

RM după IM are loc prin două mecanisme: (1) ruptura parțială sau totală a unui mușchi papilar și (2) remodelarea VS postinfarct cu deplasarea laterală și apicală a mușchilor papilari, legarea foițelor și dilatarea inelară (de exemplu, RM ischemică sau funcțională). Ruptura acută afectează mai frecvent mușchiul papilar posteromedial (adesea în asociere cu MI inferior) decât mușchiul papilar anterolateral din cauza aportului de sânge singular al primului. Secțiunea completă a corpului mușchiului papilar este de obicei fatală din cauza mărimii masive bruște a MR. Ruptura vârfului sau a capului parțial al mușchiului papilar are ca rezultat, de asemenea, RM severă și este mai probabil să fie întâlnită decât secțiunea transversală a corpului mușchiului papilar și poate să nu fie imediat fatală (Figura 26-e7). Spre deosebire de rupturile septului și ale peretelui liber, ruptura mușchilor papilari poate apărea cu mici infarcte (de exemplu, cele care implică ramurile arterei circumflexe).

Pacienții cu ruptură de mușchi papilar prezintă, de obicei, în decurs de 1 săptămână după IM, edem pulmonar acut cu sau fără șoc. Suflul holosistolic clasic al RM poate să nu fie întotdeauna apreciat din cauza creșterii rapide a presiunii atriale stângi. Ecocardiografia este adesea diagnostică (vezi Figura 31-21, Figura 31-22 și Video 31-27). Cateterismul inimii drepte este de utilizare limitată, dar poate ajuta la diferențierea VSR de RM acută atunci când există o „intensificare" oximetrică detectabilă. Urmărirea presiunii capilare pulmonare poate prezenta unde v gigantice, dar poate fi observată și în VSR sau insuficiență severă a VS.

RM acută este asociată cu o mortalitate în spital de până la 80% numai cu tratamentul medical, dar din nou, este părtinită de riscul chirurgical perceput. Mortalitatea chirurgicală este de aproximativ 20%.13 Tratamentul medical cu reducerea postsarcină, diuretice și suport mecanic poate permite stabilizarea în pregătirea pentru intervenție chirurgicală (Figura 26-16). Nitroprusiatul intravenos este un vasodilatator acut ideal atunci când hipotensiunea arterială este absentă. Contrapulsatia balonului intra-aortic ar trebui

FIGURA 26-e7 Probă chirurgicală care arată un mușchi papilar (stânga sus), corde și foiță mitrală anterioară (dreapta jos) de la un pacient care a avut o ruptură parțială a mușchiului papilar și a suferit o înlocuire a valvei mitrale pentru insuficiență mitrală severă după infarct miocardic cu supradenivelarea ST. (Cu amabilitatea Dr. John Byrne, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

Complicațiile mecanice ale infarctului miocardic

Complicații în spital și evaluare

1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 <6 ore 6-24 ore 1-7 zile 8-21 zile >21 zile

N=235 N=474 N=1281 N=373 N=513

FIGURA 26-14 Reparație chirurgicală a rupturii de sept ventricular. Society of Thoracic Surgery National Database: ventricular septal defect repair in 2876 patients, 1999 to 2010. (De la Arnaoutakis GJ, et al: Surgical repair of ventricular septal defect after myocardial Infarct: outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. Ann Thorac Surgeons.)

FIGURA 26-15 Abordarea managementului rupturii de sept ventricular. *Evaluarea finală a riscului trebuie făcută împreună cu echipa chirurgicală. **Ar trebui să fie luate în considerare dacă expertiza este disponibilă. Ar trebui să fie urmată de o reparaţie chirurgicală definitivă dacă nu se obţine un rezultat satisfăcător. IABP, Pompă cu balon intra-aortic; MR, insuficienţă mitrală.

trebuie luate în considerare cu tărie în aproape toate cazurile, dar mai ales dacă este prezentă hipotensiunea arterială. Înlocuirea chirurgicală a valvei mitrale, mai degrabă decât repararea, este de obicei efectuată împreună cu revascularizarea. Deși nu există nicio diferență în mortalitatea precoce între pacienții care efectuează concomitent bypass coronarian (CABG) și cei care nu sunt revascularizați în momentul intervenției chirurgicale mitrale emergente (CABG 27% vs. NO CABG 26%), supraviețuirea pe termen lung este îmbunătățită prin revascularizarea concomitentă la 15 ani (CABG vs.

Anevrism ventricular stâng

Anevrismele adevărate ale peretelui ventricular descriu o zonă discretă de discineză cu pereți subțiri, cu un gât larg care implică toate cele trei straturi de miocard. Anevrismele adevărate apar la mai puțin de 5% dintre pacienții cu IM. Se asociază mai frecvent cu infarctele anteroapicale mari cu reperfuzie întârziată și flux sanguin slab colateralizat Ruptura anevrismelor adevărate este rară. Cu toate acestea, rata mortalității la pacienții cu anevrism VS este de până la șase ori mai mare decât cea la pacienții fără anevrisme, chiar și la pacienții cu fracțiuni de ejecție VS comparabile. Moartea la acești pacienți este cel mai probabil legată de tahiaritmii ventriculare. Insuficiența cardiacă este, de asemenea, obișnuită și este o consecință a volumului vascular cerebral parțial ejectat în „spațiul mort" al anevrismului, scăzând volumul vascular cerebral înainte. În plus, anevrismul slab compliant afectează performanța diastolică și exacerbează disfuncția diastolică. Examenul fizic poate demonstra un apex diskinetic palpabil care este deplasat lateral. Diagnosticul este adesea suspectat la pacienții cu supradenivelare persistentă a segmentului ST pe ECG. Cu toate acestea, diagnosticul se pune în general prin ecocardiografie de supraveghere după IM (vezi capitolul 30 și capitolul 31).

Corecția chirurgicală a anevrismului VS este luată în considerare atunci când există aritmii ventriculare refractare care nu sunt modificabile la medicamente sau ablație cu radiofrecvență, insuficiență cardiacă sau tromboembolism recurent în ciuda terapiei anticoagulante adecvate. Un studiu clinic randomizat nu a reușit să demonstreze un beneficiu al reconstrucției chirurgicale de rutină a segmentelor anteroapicale akinetice sau diskinetice, dar acest studiu poate fi limitat de reducerea chirurgicală modestă a

volumul telediastolic comparativ cu revascularizarea singură (vezi capitolul 25).18 Excluderea percutanată a segmentelor anteroapicale mari poate fi posibilă cu dispozitive mai noi, cum ar fi dispozitivul PARACHUTE (Cardiokinetix, Menlo Park, California).

Anticoagularea fie pentru a trata, fie pentru a preveni formarea de trombus intra-anevrism este adesea recomandată. Într-o serie contemporană de 648 de pacienți cu anevrisme VS post-IM, anticoagularea nu a prezis rezultate îmbunătățite (deces, IM non-fatal, accident

vascular cerebral, embolizare) (hazard ratio [HR], 1,05; 95% interval de încredere [IC], 0,67 până la 1,64; P = 0,84 HR), chiar în prezența HRs (HR) 1,38; IC 95%, 0,32 până la 5,97; P = 0,66).19 În plus, niciun subgrup specific (de exemplu, vârsta înaintată, terapia antiplachetă duală, fracțiunea de ejecție a VS <40%) nu pare să fie beneficiat sau afectat. Nu au fost efectuate studii randomizate până în prezent.

TROMBUL VENTRICULAR STÂNG

În timpul fazei acute a IM, inflamația endocardică, staza sângelui și hipercoabilitatea pot duce la formarea unui tromb mural; acest lucru depinde în mare măsură de dimensiunea și locația MI. Trombul este observat cel mai adesea la pacienții cu infarcte mari și anevrisme asociate. Incidența raportată a trombului VS variază în funcție de modalitatea imagistică utilizată (de exemplu, ecocardiografie cu sau fără contrast vs. CMR), precum și de frecvența și momentul imagisticii cardiace după IM (Figura 26-17) (Figura 26-e8) (vezi Figura 31-23 și Video 31-32). În era pre-reperfuziei, trombul mural a fost asociat cu până la 40% din IM acute, dar acum este probabil mai mic de 20%20 din cauza limitării dimensiunii infarctului cu reperfuzie rapidă. Utilizarea predominantă a

ecocardiografia ca modalitate de diagnosticare imagistică poate subestima incidența reală. CMR are sensibilitate și specificitate superioare în detectarea trombului mural și este standardul de aur actual pentru diagnosticul acestuia.21

Suspiciunea clinică de tromb VS ar trebui luată în considerare la pacienții care prezintă accident vascular cerebral sau embolie sistemică în contextul unui IM recent (<3 luni), anevrism VS sau scăderea fracției de ejecție VS. Riscul de tromboembolism cauzat de trombul mural a fost raportat a fi de până la 10%,22 și un risc crescut este asociat cu mobilitatea trombului și protruzia acestuia în VS. Majoritatea evenimentelor tromboembolice apar în primele 3 luni de la diagnostic.

Nu există studii randomizate care să fi evaluat eficacitatea duratei prelungite a anticoagulării pentru a preveni embolizarea la pacienții cu tromb VS după IM. Cu toate acestea, în studiile cu heparină cu greutate moleculară mică în timpul spitalizării inițiale pentru IM acut, anticoagularea cu anticoagulantul mai eficient a redus, de asemenea, riscul pe termen scurt de accident vascular cerebral ischemic. Recomandările actuale se bazează

FIGURA 26-e8 Vederi apicale ale (A) ecocardiografie transtoracică fără contrast și (B) cu contrast. Observați anomaliile de mișcare a peretelui regional anteroapical și demonstrarea unui defect de umplere la apexul ventricular stâng prin ecocardiografie de contrast (dreapta), care este în concordanță cu un tromb apical ventricular stâng care măsoară 1,5 x 2,3 cm. (Din Tsang MG, et al: Echocardiography in acute myocardial infarct. În Lang RM, et al, editori: ASE's comprehensive echocardiography, ediția a 3-a. Philadelphia, Saunders, 2016.)

în urma studiilor observaționale la pacienții cu tromb VS documentat, care au avut un risc redus de embolizare cu anticoagulare și extrapolare din experiențele în care fibrilația atrială sau insuficiența cardiacă au complicat IM. Evaluarea individuală a riscului de tromboembolizare trebuie echilibrată cu riscul de sângerare. Este rezonabil să se ia în considerare 3 luni de anticoagulare la pacienții cu risc crescut de tromboembolism, în absența oricăror date din datele prospective randomizate.23 În prezent, nu există date privind utilizarea anticoagulantelor orale specifice în cadrul trombului VS asociat cu IM. Terapia duală antiplachetă nu pare să prevină formarea de tromb mural în studiile observaționale24-25, dar nu sunt disponibile date prospective randomizate.

Referințe

Mozaffarian D, et al.: Heart disease and stroke statistics - 2015. Un raport de la American Heart Association, Circulation 131:e29-e322, 2015.

Kakouros N, Cokkinos D: Infarctul miocardic ventricular drept: fiziopatologie, diagnostic și management, Postgrad Med J86:719-728, 2010.

Goldstein JA: Infarct ventricular drept acut, Cardiol Clin 30:219-232, 2012.

Inohra T, et al.: Provocările în managementul infarctului ventricular drept. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care 2:226-234, 2013.

Korabathina R, și colab.: Indicele de pulsatilitate a arterei pulmonare identifică disfuncția ventriculară dreaptă severă în infarctul miocardic inferior acut, Catheter Cardiovasc Interv 80:593-600, 2012.

Rallidis LS, Makavos G: Nihoyannopoulos. Implicarea ventriculului drept în boala coronariană: rolul ecocardiografiei pentru diagnostic și prognostic, J Am Soc Echocardiogr 27:223-229, 2014.

Honda S, et al.: Tendințe în caracteristicile clinice și patologice ale rupturii cardiace la pacienții cu infarct miocardic acut peste 35 de ani, J Am Heart Assoc 3:e000984, 2014.

Figuera J, și colab.: Rezultatul spitalicesc al revărsării pericardice moderate până la severe care complică infarctul miocardic acut cu supradenivelarea ST, Circulation 122:1902-1909, 2010.

Arnaoutakis GJ, și colab.: Repararea chirurgicală a defectului septal ventricular după infarctul miocardic: rezultate de la baza de date națională a Societății Chirurgilor Toracici, Ann ThoracSurg 92:436-444, 2012.

Hulten EA, Blankstein R: Pseudoaneurysms of the heart, Circulation 125:920-1925, 2012.

Nozoe M, et al.: Manifestarea clinică a rupturii ventriculare stângi în faza timpurie care complică infarctul miocardic acut în era PCI primară, J Cardiol 63:14-18, 2014.

Arnaoutakis GJ, și colab.: Repararea chirurgicală a defectului septului ventricular după infarctul miocardic: rezultate de la baza de date națională a Societății Chirurgilor Toracici, Ann Thorac Surg 94: 436-444, 2012.

Agnihotri AK, Madsen JC, Daggett WM: Tratamentul chirurgical al complicațiilor infarctului miocardic acut: defectul septului ventricular postinfarct și ruptura peretelui liber. În Cohn LH, editor: Cardiac surgery in the adult, Ed. a 4-a, New York, 2012, McGraw Hill, pp 602-628.

Isoda S, et al.: Repararea chirurgicală a defectelor septului ventricular postinfarct - actualizare 2013, Ann Thorac Cardiovasc Surg 19:95-102, 2013.

Thiele H, și colab.: Închiderea imediată primară transcateter a defectelor septului ventricular postinfarct, Eur Heart J 30:81-88, 2009.

Jones BM, și colab.: Ruptura septului ventricular care complică infarctul miocardic acut: o revizuire contemporană, Eur Heart J 35:2060-2068, 2014.

Kutty RS, Jones N, Moorjani N: Complicații mecanice ale infarctului miocardic acut, Cardiol Clin 31:519-531, 2013.

Jones RH, și colab.: Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală, N Engl J Med 360:1705-1717, 2009.

Lee GY și colab.: Anticoagularea în anevrismul ventricular stâng ischemic, Mayo Clin Proc 90:441-449, 2015.

Delewi R, Zijlsttra F, Piek JJ: Formarea trombului ventricular stâng după infarct miocardic acut, Heart 98:1743-1749, 2012.

Weinsaft JW, și colab.: Detectarea trombului ventricular stâng prin ecocardiografie de rutină - informații despre caracteristicile de performanță folosind CMR de îmbunătățire întârziată, JACC Cardiovasc Imaging 4:702-712, 2011.

Lee JM, și colab.: Tromb ventricular stâng și tromboembolism ulterior, comparație între anticoagularea, îndepărtarea chirurgicală și agenți antiplachetari, JAtheroscler Thromb 20:73-93, 2013.

O'Gara PT, et al.: Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru gestionarea infarctului miocardic cu supradenivelare de ST: un raport al Fundației American College of Cardiology/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, J Am Coll Cardiol 61:e78-140, 2013.

Osherov AB, și colab.: Incidența trombului ventricular stâng precoce după infarctul miocardic acut al peretelui anterior în era de intervenție coronariană primară, Am Heart J 157:1074-1080, 2009.

Solheim S, și colab.: Frecvența trombului ventricular stâng la pacienții cu infarct miocardic acut peretelui anterior tratați cu intervenție coronariană percutanată și terapie antiplachetă dublă, Am J Cardiol 106:1197-1200, 2010.

Practică clinică/Controverse

Suport circulator mecanic pentru complicațiile infarctului miocardic: rolul dispozitivelor disponibile în prezent

E. Magnus Ohman și Jacob A. Doll

INTRODUCERE

Mortalitatea la pacienții cu infarct miocardic (IM) rămâne inacceptabil de mare, în ciuda îmbunătățirilor în terapia medicală și revascularizare. Moartea, atunci când apare, este adesea cauzată de disfuncția cardiacă, care duce la un debit cardiac scăzut, hipotensiune arterială și insuficiență de organ (Figura 27-1). Acest sindrom este denumit în general șoc cardiogen și poate fi considerat un continuum de severitate de la pre-șoc până la șoc refractar (vezi capitolul 25). Șocul cardiogen poate rezulta dintr-o varietate de complicații ale IM, inclusiv disfuncția ventriculului stâng (LV), insuficiența mitrală (MR), ruptura septului ventricular, insuficiența ventriculară dreaptă sau tamponada cardiacă (vezi capitolul 26).

Dispozitivele de suport circulator mecanic temporar (MCS) îmbunătățesc parametrii hemodinamici ai pacienților cu șoc cardiogen. În teorie, utilizarea în timp util și adecvată a MCS va întrerupe cascada șocului și va preveni disfuncția multiorganică și moartea (vezi Figura 27-1). Dispozitive precum pompa cu balon intra-aortic (IABP), Impella (Abiomed, Danvers, Massachusetts), TandemHeart (Cardiac Assist, Pittsburgh, Pennsylvania) și oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) pot fi implementate rapid și pot oferi un sprijin hemodinamic semnificativ clinic. Până în prezent, aceste beneficii hemodinamice nu au fost traduse în rezultate îmbunătățite în studiile randomizate, iar rolul MCS rămâne incert, în ciuda deceniilor de utilizare clinică. Un document de poziție recent al Asociației Americane a Inimii și al Societății de Angiografie și Intervenție Cardiacă evidențiază această incertitudine, observând că dovezile clinice definitive nu sunt disponibile sau sunt controversate în multe cazuri. Cu toate acestea, utilizarea MCS este în creștere în Statele Unite.

Oferim o trecere în revistă a tehnologiilor disponibile în prezent, cu o privire detaliată asupra avantajelor și dezavantajelor fiecăreia, un rezumat al dovezilor din studiile disponibile și îndrumări pentru situațiile clinice în care fiecare dispozitiv poate fi util.

Clinicienii trebuie să cântărească cu atenție beneficiul presupus al suportului circulator cu un risc crescut de complicații pentru fiecare pacient atunci când nu sunt disponibile dovezi convingătoare ale rezultatelor clinice îmbunătățite cu MCS.

DISPOZITIVE DE SUPORT MECANICE CIRCULATORIE

IABP

pLVAD

Emax

Eai

27

FIGURA 27-e1 Bucle presiune-volum (PV) după activarea terapiei cu dispozitiv (bucle gri). (A) Contrapulsarea pompei cu balon intra-aortic (IABP) reduce atât presiunile maxime sistolice cât și diastolice ale ventriculului stâng (LV) și crește volumul vascular cerebral. Efectul net este o pantă redusă a elasticității arteriale (Ea2). (B) Dispozitivele de asistență VS percutanată (pLVAD: Impella și TandemHeart) reduc în mod semnificativ presiunile VS, volumele VS și volumul vascular cerebral. Efectul net este o reducere semnificativă a sarcinii cardiace. (C) Oxigenarea membranei extracorporeale venoarterială (VA-ECMO) fără o strategie de ventilație VS crește presiunea sistolică și diastolică VS, reducând în același timp volumul vascular cerebral. Efectul net este o creștere a elasticității arteriale (Ea).

Suport circulator mecanic pentru complicațiile infarctului miocardic: rolul dispozitivelor disponibile în prezent

IV

Complicații în spital și evaluare

Predictorii morții în șoc cardiogen

Scăderea lucrărilor de accident vascular cerebral

Scăderea puterii cardiace Scăderea fracției de ejecție VS

Scăderea TA sistolică

Nevoia de vasopresoare

Indicele de șoc (HR/SBP)

Oliguria

Alterarea stării mentale Clearance-ul creatininei redus

Insultă fiziologică

Ischemie/infarct

Beneficiul potențial al MCS

Interleukine crescute

Biomarkeri SIRS de angiotensină 1/2 crescuti

FGF23 crescut

Disfuncții microcirculatorii

scor APACHE II

pH lactat

Creșterea fluxului sanguin coronarian

Scăderea necesarului miocardic de oxigen

Debit cardiac crescut

Creșterea tensiunii arteriale medii

FIGURA 27-1 Deteriorarea clinică în urma infarctului miocardic și potențialele beneficii hemodinamice ale suportului circulator mecanic (MCS). TA, tensiunea arterială; FGF, factor de creștere a fibroblastelor; HR, ritm cardiac; VS, ventricular stâng; SBP, tensiune arterială sistolica. (Adaptat de la Werdan K, et al: Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. Eur Heart J 35:156-167, 2014; și Shah NR, et

al: Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock. JACC Heart Fail 1:200-206, 2013.)

IABP

Impella TandemHeart ECMO

FIGURA 27-2 Comparația dispozitivelor de suport circulator mecanic percutanat. (A) Patru tipuri majore de dispozitive. (B) Detalii despre mecanismul și efectele hemodinamice și clinice ale fiecărui dispozitiv. ECMO, Oxigenare membranară extra-corporeală; IABP, pompa cu balon intra-aortic; MAP, presiune arterială medie; PCWP, presiunea capilarului pulmonar. (Adaptat după Werdan K, et al: Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. Eur Heart J 35:156-167, 2014.)

impactul IABP asupra debitului cardiac este în general mic și depinde de condițiile de încărcare și de funcția VS. Nu trebuie de așteptat o creștere cu 0,5 până la 1,0 l/min a debitului cardiac. În mod similar, îmbunătățirea perfuziei coronariene este probabil modestă și depinde de factorii pacientului. IABP asigură o creștere a fluxului sanguin la rădăcina aortică (6,4% din volumul balonului cu asistență 1:1)4 și îmbunătățește fluxul în arterele coronare deschise, dar efectul asupra fluxului sanguin dincolo de stenoza coronariană sau la pacienții cu sindroame coronariene acute este neclar. Independent de efectele fluxului sanguin coronarian, IABP reduce ischemia miocardică prin scăderea

necesarului de oxigen. Scăderea cererii rezultă din scăderea postîncărcării VS și a stresului pe perete și poate fi efectul hemodinamic dominant al IABP în contextul ischemiei active.6

Utilizare clinică

IABP este în mod obișnuit plasat percutan prin artera femurală, deși accesul în artera axilară sau subclavia este posibil, de asemenea, folosind o tăiere chirurgicală. IABP este plasat peste un ghidaj și poziționat în aorta descendentă, chiar distal de originea arterei subclaviei stângi (2 până la 4 cm sub arcul aortic). Dispozitivele moderne asigură umflarea automată a balonului pe baza declanșatoarelor electrocardiografice sau hemodinamice. Timpul poate fi reglat manual. Umflarea ar trebui să apară la crestătura dicrotică și să se dezumfle complet înainte de apariția sistolei. O sincronizare necorespunzătoare a dispozitivului va limita beneficiile hemodinamice ale dispozitivului (Figura 27-3). O umflare pe ciclu cardiac (1:1) oferă suport hemodinamic maxim. Un raport de asistență redus (1:2 sau 1:3) poate fi mai potrivit pentru pacienții cu tahicardie, aritmie sau pentru înțărcare înainte de îndepărtarea dispozitivului. Anticoagularea sistemică este utilizată în mod obișnuit atunci când se utilizează IABP cu un raport de asistență mai mic de 1:1. Cu toate acestea, evaluările sistematice ale efectelor anticoagulării versus placebo lipsesc. Utilizarea dispozitivului la 1:1 pentru perioade limitate (<24 ore) fără anticoagulare este probabil sigură și este adesea folosită pentru a permite anticoagularea să se disipeze înainte de îndepărtarea IABP.7 Insuficiența aortică moderată sau severă se poate agrava cu utilizarea IABP și este o contraindicație absolută, la fel ca prezența disecției aortice. Contraindicațiile relative includ boala arterială periferică severă, anevrismul de aortă, sângerarea sau incapacitatea de a administra în siguranță un anticoagulant sistemic.8 IABP există în mai multe dimensiuni, de la 34 la 50 ml. Dimensiunea cel mai frecvent utilizată este de 40 ml. Recent, IABP de 50 ml a fost evaluat și poate fi asociat cu o creștere hemodinamică puțin mai bună în comparație cu dispozitivul de 40 ml.9

Un IABP este relativ ușor de inserat și are o rată scăzută de complicații. Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry a înregistrat prospectiv 5495 de pacienți care au primit un IABP în cadrul IM din 1996 până în 2001. Inserarea balonului a avut succes la 97,7% dintre pacienți, iar mortalitatea în spital a fost de 20%. Doar 2,7% dintre pacienți au prezentat complicații majore (sângerare severă [1,4%], ischemie majoră a membrelor [0,5%], scurgere de balon [0,8%] sau deces legat de IABP [0,05%]). Utilizarea prelungită a IABP este, de asemenea, asociată cu trombocitopenie, hemoliză și infecție.7

În practica reală, complicațiile MI reprezintă doar o minoritate din inserțiile IABP. În Registrul Benchmark, 27,3% dintre pacienți au primit un IABP din cauza cardiogenului

șoc, iar 11,7% l-au primit pentru complicații mecanice ale IM. Deși utilizarea MCS este în creștere în general în Statele Unite, a existat o scădere ușoară a utilizării IABP din 2008.3

Dovezi observaționale

Kantrowitz și Kantrowitz au sugerat conceptul de contrapulsare a balonului în 1953, iar prima utilizare clinică a avut loc în 1967. IABP a câștigat popularitate în deceniile

următoare, susținută de dovezi observaționale promițătoare. Studiul GUSTO-I a inclus 2972 de pacienți cu STEMI complicat de șoc cardiogen. Dintre aceștia, cei 25% dintre pacienții tratați cu IABP precoce au demonstrat o tendință către o mortalitate mai scăzută la 30 de zile în comparație cu pacienții care nu au fost tratați cu IABP sau tratați mai târziu în cursul clinic (47% vs. 60%; P = 0,06). STEMI și șoc cardiogen.12 În registrul studiului SHOCK, 51% dintre pacienți au fost tratați cu IABP, iar utilizarea IABP a fost asociată cu o mortalitate mai mică (50% vs. 72%; P < 0,0001). Dintre 23.180 de pacienți cu IM acut și șoc cardiogen din cohorta NRMI-2, 31% au fost tratați cu IABP. Utilizarea IABP a fost asociată cu o mortalitate redusă la pacienții care

au primit terapie trombolitică, dar care nu au suferit angioplastie primară10-13

În 2004, utilizarea IABP pentru pacienții cu IM complicat de șoc a devenit o recomandare de clasa I, în ciuda lipsei datelor randomizate. O meta-analiză ulterioară a datelor observaționale nu a arătat nicio asociere a terapiei cu IABP cu supraviețuirea la pacienții tratați cu intervenție coronariană percutanată (ICP) în cadrul STEMI cu șoc cardiogen, deși IABP a fost asociat cu supraviețuirea în rândul pacienților tratați cu tromboliza.10

Studii randomizate

Ulterior, mai multe studii randomizate au abordat această întrebare (Tabelul 27-1). Studiul IABP SHOCK I a randomizat pacienții cu IM și șoc la IABP sau fără IABP. Acest studiu mic a evaluat doar obiectivele hemodinamice. Îmbunătățiri temporale ale debitului cardiac și rezistenței vasculare sistemice au fost observate la pacienții tratați atât cu IABP, cât și fără diferențe semnificative între grupuri, ceea ce este în contrast cu alte studii fiziologice.14 Studiul IABP-SHOCK II a randomizat apoi 600 de pacienți cu șoc cardiogen care a complicat STEMI la IABP sau terapie medicală la momentul PCI. Nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește obiectivele clinice la 30 de zile sau 1 an.15-16 Aceste rezultate neutre au fost consecvente în toate subgrupurile majore în care un beneficiu al IABP ar fi fost plauzibil mai probabil. Studiul CRISP-AMI a randomizat 337 de pacienți cu STEMI anterior la inserția electivă versus provizorie a IABP. Deși

efectuat la pacienți cu hemodinamică stabilă, acest studiu a testat ipoteza că IABP ar putea reduce aria de IM la pacienții cu risc de șoc cardiogen. Dimensiunea medie a infarctului, așa cum a fost evaluată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Obiectivele clinice au fost similare la externarea din spital și la 30 de zile. O tendință nesemnificativă către un beneficiu de mortalitate cu IABP a fost observată la 6 luni.17

Pe scurt, dovezile observaționale actuale susțin utilizarea IABP pentru pacienții cu șoc post-IM care primesc trombolitice. Utilizarea de rutină a IABP pentru pacienții cu IM cărora li se efectuează PCI nu este susținută de datele curente ale studiilor observaționale sau

randomizate (Tabelul 27-2; vezi și secțiunea privind Abordarea sugerată). O strategie provizorie de utilizare selectivă a șocului refractar nu a fost testată. Utilizarea IABP a fost descrisă la pacienții cu VSD acute și RM cu șoc cardiogen (vezi capitolul 26). Într-o serie, suportul IABP a fost asociat cu o mortalitate preoperatorie mai scăzută.18 IABP poate avea un rol în stabilizarea șocului pentru a permite corectarea chirurgicală definitivă.

TandemHeart

Efecte hemodinamice

TandemHeart este un dispozitiv de asistență ventriculară percutanată (VAD) care poate oferi până la 4 L/min de suport circulator, făcându-l atractiv pentru pacienții cu funcție sistolică intrinsecă slabă și/sau perioade prelungite de șoc. TandemHeart extrage sânge din atriul stâng și se injectează

acesta în artera iliacă sau aorta abdominală. Constă dintr-un cateter de drenaj atrial stâng, o pompă centrifugă extracorporală și un cateter de intrare în artera femurală (Figura 27-2).5

Pentru pacienții cu șoc cardiogen, TandemHeart are ca rezultat o reducere a presiunii capilare pulmonare (PCWP) și a presiunii arteriale pulmonare, creșterea tensiunii arteriale sistolice și un indice cardiac îmbunătățit (Figura 27-4; vezi și Figura 27-2).19 În comparație cu IABP TandemHeart oferă o scădere superioară a preîncărcării inimii stângi, datorită reducerii semnificative a presiunii sanguine la aspirația stângă directă a presiunii LV și a reducerii directe a presiunii sanguine la stânga. (vezi Figura 27-e1), care are ca rezultat o reducere mai mare a PCWP, de asemenea, indicele cardiac a fost îmbunătățit mai eficient cu TandemHeart.20 Efectul TandemHeart asupra perfuziei coronariene este necunoscut.

Utilizare clinică

TandemHeart a fost descris pentru prima dată în 2001 și a primit aprobarea US Food and Drug Administration (FDA) 510(k) în 2006. Utilizarea este mai puțin frecventă decât iAbp din cauza complexității sale mai mari de desfășurare și a ratei mai mari de complicații. Un cateter venos 21F este avansat prin vena femurală dreaptă până în atriul drept (animație 27-1). O puncție transseptală sub ghidare fluoroscopică și/sau ecocardiografică introduce această canulă de intrare în atriul stâng. Un cateter 15F până la 17F este plasat prin puncția percutanată a arterei femurale comune și poziționat în artera iliacă sau aorta distală. Pompa extracorporală furnizează apoi până la 4 l/min debit cardiac la viteze de până la 7500 rpm.5 Canulele bilaterale ale arterei femurale 12F pot fi utilizate în locul canulei 17F, dar aceasta va limita debitul total la 3 l/min. Amplasarea dispozitivului, chiar și în mâinile experimentate, poate dura între 15 minute și 1 oră.19 Complicațiile sunt frecvente. Într-o serie de 117 pacienți cu șoc cardiogen refractar, cele mai frecvente complicații au inclus sepsis (29,9%), sângerare în jurul locului canulei (29,1%), sângerare gastrointestinală (19,7%), coagulopatie (11,0%), accident vascular cerebral (6,8%), hematomul inghinal (5,4%) și ischemia membrelor (3,4%) (5,4%). În ansamblu, 59,8% dintre pacienți au primit transfuzii de sânge.19 Într-o populație de pacienți care au primit suport pe termen scurt pentru PCI electivă cu risc ridicat, complicațiile vasculare majore au apărut la 13% dintre

pacienți și trombocitopenia la 10%.21 În plus, canula de intrare poate migra înapoi în atriul drept, ceea ce necesită livrarea sângelui din repoziționarea atriului drept pentru a evita livrarea de sânge din sistemul atrial neoxigenat. Pot apărea și tamponarea și perforarea cardiacă. Anticoagularea este obligatorie, cu un timp țintă de tromboplastină parțială de 60 până la 80 de secunde.5

Dovezi din studiile clinice

Două studii randomizate au comparat TandemHeart cu IABP la pacienții cu șoc cardiogen (Tabelul 27-1). Thiele și colegii au randomizat 41 de pacienți cu șoc în urma MI, fie la TandemHeart, fie la IABP. Grupul TandemHeart a demonstrat o îmbunătățire mai mare a indicelui de putere cardiacă, debitul cardiac, PCWP, presiunea arterei pulmonare și lactatul seric. Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește mortalitatea, iar grupul TandemHeart a avut o incidență mai mare a ischemiei membrelor (33% vs. 0%), sângerări care necesită transfuzie (91% vs. 40%) și coagulare intravasculară diseminată (62% vs. 15%). Într-un studiu similar realizat de Burkhoff și colegii săi, 33 de pacienți cu șoc, 70% prezentând MI, au fost randomizați la TandemHeart sau IABP. Din nou, pacienții randomizați la TandemHeart au avut un indice cardiac și PCWP semnificativ îmbunătățite, fără nicio modificare a rezultatelor clinice. Evenimentele adverse au fost echilibrate între cele două grupuri. Nu există studii care să compare TandemHeart cu terapia medicală sau MCS, în afară de IABP20. Lipsesc dovezi ale tratamentului cu succes al pacienților cu complicații mecanice. A fost descrisă utilizarea TandemHeart pentru sprijinul ventricularului drept prin canularea atriului drept și a arterei pulmonare.22

Pe scurt, acest dispozitiv oferă un nivel ridicat de debit cardiac, dar cu rate mari de complicații. TandemHeart poate fi luat în considerare în centrele în care există o experiență substanțială în utilizarea acestuia.

Impella

Efecte hemodinamice

Dispozitivele Impella sunt pompe rotative cu flux microaxial care sunt desfășurate peste valva aortică, extragând sânge din VS și depunându-l în aorta ascendentă. Dispozitivul Impella este disponibil în mai multe dimensiuni pentru susținerea inimii stângi (2.5, CP LD și 5.0) și a inimii drepte (RP). Impella 2.5 oferă până la 2,5 L/min debit cardiac crescut. În datele limitate publicate cu dispozitivul mai mare, Impella CP, a fost raportată creșterea debitului cardiac de până la 3,5 L/min. Impella 5.0 și Impella LD (plasate direct în aortă) oferă până la 5 l/min de sprijin, dar necesită plasare chirurgicală. Ca și alte dispozitive MCS, dispozitivele Impella măresc debitul cardiac și presiunea arterială medie și scad PCWP (Figura 27-5).6 Impella descarcă direct VS, ceea ce are ca rezultat o reducere imediată a stresului peretelui diastolic (vezi Figura 27-e1).23 Presiunea de perfuzie coronariană este crescută, potențial datorită creșterii presiunii intramiocardice24 și scăderii presiunii aortice245. Mărirea IABP a debitului cardiac este independentă de funcția cardiacă nativă, ceea ce îl face un dispozitiv util pentru pacienții cu moderată până la

scăderea severă a performanței cardiace. În registrul USpella a 154 de pacienți cu infarct miocardic și șoc cardiogen din 38 de spitale din SUA, parametrii hemodinamici s-au îmbunătățit după implementarea Impella, inclusiv presiunea arterială medie (94 mm Hg vs. 63 mm Hg), PCWP (19 mm Hg vs. 32 mm Hg) și indicele cardiac (2,7 L/min/min/m29 Impella). este plasat prin acces venos femural și oferă până la 5 l/min de sprijin.

Utilizare clinică

Impella 2.5 este un dispozitiv 12F montat pe un cateter 9F care este introdus percutan în artera femurală printr-o teacă 13F. Impella CP folosește un dispozitiv 14F introdus printr-o manta 14F. Impella 5.0 este introdusă prin tăierea arterei femurale sau axilare, iar Impella LD este plasată direct în aorta ascendentă.27 Ambele au pompe 21F montate pe catetere 9F. În registrul USpella, complicațiile frecvente au inclus disfuncție renală acută (18,1%), sângerare care necesită transfuzie (17,5%), infecție (12,9%), hemoliză (10,3%) și leziuni vasculare care au necesitat reparații chirurgicale (9,7%). Se recomandă anticoagularea pentru a menține un timp de coagulare activat (ACT) de 160 până la 180 de secunde în timpul utilizării. O valvă aortică mecanică sau prezența unui tromb VS sunt contraindicații absolute. Dispozitivele Impella sunt aprobate în Statele Unite pentru suport circulator parțial timp de până la 6 ore, în timp ce sunt aprobate în Europa pentru până la 5 zile. Impella RP este disponibil în prezent pentru utilizare clinică în Statele Unite și Europa. Acest dispozitiv, care este conceput pentru a sprijini pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă, extrage sânge din vena cavă inferioară și îl injectează în artera pulmonară.28

Dovezi din studiile clinice

Studiul ISAR-SHOCK a randomizat 26 de pacienți la Impella 2.5 sau IABP (Tabelul 27-1). Impella 2.5 a oferit îmbunătățiri relative ale indicelui cardiac (0,49 ± 0,46 L/min/m2) și ale presiunii arteriale medii (9,0 ± 14 mm Hg) la 30 de minute. Mortalitatea la 30 de zile a fost de 46% în ambele grupuri.20 Ulterior, un registru european de utilizare a Impella 2.5 în șoc cardiogen (Impella-EUROSHOCK) a raportat rezultate de la 120 de pacienți din 2005 până în 201029. ventilate) au avut rezultate previzibile slabe, cu 42% mortalitate în timpul suportului Impella și 64,2% mortalitate la 30 de zile. Cu toate acestea, utilizarea Impella la această populație a fost fezabilă din punct de vedere tehnic și a îmbunătățit hemodinamica. Implantarea dispozitivului a fost considerată „ușoară sau adecvată” la 95% dintre pacienți, iar explantarea a fost ușoară sau potrivită la 95,7% dintre pacienții supraviețuitori. Dispozitivul a fost folosit pentru suport prelungit (durata medie 43,5 ore), nu doar pentru asistenta periprocedurala. În registrul USpella, utilizarea Impella înainte de PCI, comparativ cu post-PCI, a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită până la externare (65,1% vs. 40,7%; P = .003).26 Alte serii de cazuri au raportat fezabilitatea utilizării Impella la pacienții cu STEMI și stop cardiac. puncte finale. Două studii mai mari (IMPRESS, RECOVER II) au fost încheiate din cauza incapacității de a înrola pacienții.32 Tratamentul complicațiilor mecanice cum ar fi RM acută și VSD a fost descris doar în raportările de caz.33,34 Pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă pot beneficia de un dispozitiv Impella pe partea dreaptă.

Pe scurt, familia de dispozitive Impella oferă un echilibru rezonabil între suport hemodinamic mai puternic și ușurință în utilizare. Există o experiență limitată publicată cu privire la utilizarea sa în șocul cardiogen, dar sugerează că acest dispozitiv poate fi o alegere rezonabilă în formele mai severe de șoc.

Oxigenarea membranară extracorporeană percutanată

Efecte hemodinamice

ECMO, care este o formă de bypass cardio-pulmonar, poate fi implementat rapid la patul pentru tratamentul șocului cardiogen sau stopului cardiac. Deși aprobat pentru uz pediatric, ECMO nu a trecut niciodată printr-un proces de aprobare FDA pentru adulți, deoarece utilizarea sa actuală este realizată prin combinarea mai multor componente individuale care au toate aprobarea independentă 510k. Sângele dezoxigenat este aspirat din atriul drept sau din vena cavă, pompat printr-un oxigenator și injectat în circulația arterială, ocolind astfel inima și plămânii.35 Suportul cardiopulmonar complet mai mare de 6 L/min poate fi asigurat pe perioade lungi de timp. Efectele hemodinamice ale ECMO în contextul șocului cardiogen sunt puțin înțelese și pot fi dăunătoare pentru unii pacienți. ECMO veno-arterial (VA) este adecvat pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și este diferit de ECMO veno-venos (VV) utilizat pentru pacienții cu insuficiență respiratorie avansată.

VA ECMO menține presiunea arterială medie și perfuzia endorganului independent de funcția cardiacă, deși acest lucru este potențial în detrimentul creșterii postîncărcării VS, al cererii miocardice de oxigen și al agravării ischemiei miocardice (vezi Figura 27-e1).36 Livrarea coronariană de oxigen poate fi, de asemenea, afectată. Când se utilizează VA ECMO, fluxul coronarian este compus din sângele oxigenat care se întoarce retrograd de la canula periferică și din sângele expulzat anterograd de funcția cardiacă nativă. Dacă pacientul are insuficiență respiratorie, fluxul sanguin anterograd poate fi relativ dezoxigenat, exacerbând și mai mult ischemia. Debitele ECMO pot fi crescute pentru a asigura un flux sanguin oxigenat mai retrograd către circulația coronariană și cerebrală.37 În cele din urmă, un circuit VA nu va decomprima direct VS. Pot rezulta balonarea VS, edem pulmonar și insuficiență respiratorie (vezi Figura 27-e1). Un „ventilator" transseptal sau transapical poate fi plasat chirurgical în VS pentru a asigura decompresia, sau poate fi luată în considerare utilizarea combinată a ECMO cu Impella.

Utilizare clinică

O canulă de ieșire venoasă este plasată în atriul drept sau în vena cavă inferioară prin vena femurală sau jugulară internă (vezi Figura 27-2). Canula de evacuare este conectată la o pompă externă și la un oxigenator. Sângele este returnat în circulația sistemică printr-o canulă a arterei femurale sau axilare. Canulele venoase și arteriale pot fi adaptate la dimensiunea pacientului și vascularizația periferică. Pentru adulți, canulele de drenaj venos sunt de obicei de 23F până la 25F, iar canulele de retur arterială sunt de 17F până la 21F38 Sunt disponibile în comerţ mai multe pompe și oxigenatoare, inclusiv sisteme integrate, autonome.

Întreținerea circuitelor ECMO poate fi dificilă și, în cele mai multe cazuri, necesită supraveghere cu normă întreagă de către un perfusionist. Saturația arterială de oxihemoglobină trebuie menținută la >90%. Pacienții trebuie să fie anticoagulați terapeutic, cu un ACT țintă de 180 până la 210 secunde sau un timp de tromboplastină parțială în plasmă de cel puțin 1,5 ori normal.38 Sedarea nu este obligatorie, iar unii pacienți cu canulă centrală stabilă pot fi treji și ambulatori. Cu toate acestea, sedarea și ventilația mecanică sunt recomandate cu fermitate pentru pacienții cu canulare periferică în contextul șocului cardiogen acut. Înțărcarea ECMO poate fi încercată după recuperarea funcției cardiace.

Dovezi observaționale

Niciun studiu randomizat nu a investigat utilizarea ECMO pentru șocul cardiogen. Literatura de specialitate este în prezent limitată la serii de cazuri și registre. O revizuire sistematică a 84 de rapoarte cu un total de 1494 de pacienți cu șoc cardiogen de diverse cauze sau stop cardiac a raportat că ECMO a fost înțărcat cu succes la 65% dintre pacienți, iar supraviețuirea medie până la externare a fost de 40%. Printre pacienții cu șoc cardiogen, supraviețuirea până la externare a fost de 52%. Această revizuire a găsit dovezi ale distorsiunii de publicare care ar putea supraestima ratele de supraviețuire cu terapia ECMO.39 Două studii cu controale istorice au raportat o supraviețuire îmbunătățită a șocului cardiogen legat de IM după disponibilitatea ECMO.40-41 O cohortă de 81 de pacienți cu IM și stop cardiac refractar la resuscitarea cardiopulmonară a primit ECMO pentru a facilita PCI. O rată de supraviețuire la 30 de zile de 29% în această populație cu risc extrem a demonstrat promisiunea ECMO ca terapie de salvare.42

Rapoartele de complicații variază, deși sângerarea (5% până la 79%), infecția (17% până la 49%), insuficiența renală (30% până la 58%) și ischemia membrelor (13% până la 25%) sunt cele mai frecvente.38 Ratele complicațiilor vasculare variază între 10% și 70% și sunt legate de tipul de acces și de dimensiunea canului. Acestea pot include embolie acută, disecție arterială periferică, pseudoanevrism și sindrom de compartiment.43 În cele din urmă, defecțiunea dispozitivului este relativ frecventă, potențial din cauza cheagurilor de sânge (0,13% până la 22%), eșecului pompei (4,7% până la 30%) și insuficienței oxigenului (21% până la 27%).38 despre care pacienții sunt susceptibili de a beneficia. Acest comitet a recomandat ca ECMO să fie utilizat numai de echipe cu experiență pentru pacienții a căror stare este refractară la alte tratamente. Pacienții și îngrijitorii ar trebui să primească informații detaliate care explică incertitudinea cu privire la siguranța și eficacitatea ECMO.44 Studiile randomizate în curs de desfășurare ale ECMO pentru stop cardiac ar putea oferi unele îndrumări. Cel puțin două studii testează o abordare hiperinvazivă de desfășurare precoce a ECMO în departamentul de urgență pentru supraviețuitorii stopului cardiac (CT.gov ID NCT01605409 și NCT01511666). Cu toate acestea, este necesar și un studiu randomizat de eficacitate mare pentru ECMO în șocul cardiogen.

În rezumat, ECMO este complex de utilizat, cu informații publicate limitate disponibile pentru a evalua siguranța și eficacitatea sa la adulții cu șoc cardiogen. Poate fi cel mai bine indicat doar pentru situația de stop cardiac, iar studiile în curs vor oferi informații importante despre acest dispozitiv.

Dispozitive implantate chirurgical

Pacienții pot suferi, de asemenea, o intervenție chirurgicală de urgență prin sternotomie pentru MCS. Opțiunile includ ECMO prin canulare centrală sau VAD temporare. Canularea centrală pentru ECMO poate oferi un acces mai stabil și un confort îmbunătățit al pacientului în comparație cu ECMO prin canulare percutanată. VAD-urile temporare, cum ar fi Centrimag (Thoratec, Pleasanton, California), Thoratec Paracorporeal VAD și BVS 5000 și AB5000 (Abiomed) pot fi utilizate pentru suport VS (LVAD), suport ventricular drept sau suport biventricular, în funcție de scenariul clinic. Sistemele VAD temporare pot fi utilizate ca punte către recuperarea ventriculară, ca punte către un VAD durabil sau ca punte către transplant. Nu există studii randomizate controlate care să compare VAD chirurgicale temporare cu terapia medicală sau cu dispozitivele alternative MCS, deși numeroase serii de cazuri au descris un sprijin prelungit de succes.45 Deși unele centre raportează utilizarea acestor dispozitive ca „Pont către decizie" pentru a permite evaluarea funcției organului terminal și planificarea unui posibil VAD durabil sau transplant, această strategie rămâne netestată. În prezent, MCS chirurgical nu este ideal pentru tratamentul inițial al complicațiilor IM. Cu toate acestea, MCS poate avea un rol în tranziția îngrijirii pacienților care rămân instabili în ciuda utilizării unui dispozitiv percutanat și au o strategie bine definită pe termen lung, cum ar fi listarea pentru transplantul de inimă.

Mobilitatea îmbunătățită a pacientului este un avantaj potențial al dispozitivelor implantate chirurgical. ECMO ambulatoriu VV poate lega pacienții critici la transplantul pulmonar și a fost asociat cu o supraviețuire îmbunătățită pe termen lung, potențial datorită evitării miopatiei bolii critice și a îmbunătățirii aptitudinii înainte de transplant.46 În mod similar, plasarea ECMO la nivelul extremităților centrale sau superioare sau a canulelor VAD temporare poate permite deambularea în timp ce pacienții primesc suport cardiopulmonar complet. Acest lucru poate fi util atunci când se pune un pacient în legătură cu transplantul de inimă sau dacă se anticipează recuperarea miocardului. Plasarea axilară a unui IABP și Impella sunt, de asemenea, fezabile din punct de vedere tehnic și permit pacienților să se ridice și să meargă.

IMPORTANȚA JUDICAMENTULUI CLINIC ÎN ABSENTĂ TRISTELOR CLINICE ADECVATE

Studiile randomizate negative și meta-analizele recente au determinat unii să abandoneze utilizarea MCS pentru șocul cardiogen după IM. Cu toate acestea, din cauza mortalității ridicate a acestor pacienți și a absenței unor terapii alternative eficiente, mulți alți clinicieni continuă să folosească dispozitive MCS pentru cei mai bolnavi pacienți. Utilizarea optimă a MCS rămâne neclară în fața datelor insuficiente. Deși lipsesc dovezi definitive ale eficacității, multe utilizări potențiale ale MCS au fost slab studiate sau complet netestate.

Studiile randomizate ale MCS au fost slabe și este posibil să nu reprezinte populații din lumea reală. Studiul IABP SHOCK II este singurul studiu randomizat care a fost alimentat în mod adecvat pentru a evalua mortalitatea.16 Deși este un studiu bine realizat, rezultatele globale negative ale acestui studiu au fost contestate din mai multe motive: (1) majoritatea pacienților au primit IABP după finalizarea PCI (86,6%); (2) 17,4% din grupul de control au

trecut pentru a primi IABP; și (3) populația înscrisă a fost definită incomplet.47 Studiile randomizate în această populație cu risc ridicat pot fi limitate de părtinirea selecției. Mulți medici s-ar putea să nu creadă că există suficient echilibru pentru a randomiza toți pacienții cu șoc cardiogen. MCS poate fi utilizat în mod preferențial pentru pacienții cu cea mai mare probabilitate de a beneficia, înrolarea în studiile clinice fiind rezervată pacienților despre care se consideră că beneficiază neclar de suport hemodinamic. În plus, lipsa unei urmăriri pe termen lung poate ascunde beneficiile. Evaluarea mortalității după utilizarea MCS a fost în general limitată la perioada de spitalizare sau 30 de zile. Urmărirea pe termen mai lung a studiului CRISP-AMI și a studiului PROTECT II privind suportul hemodinamic pentru ICP cu risc ridicat au arătat beneficii potențiale pentru MCS.17,48

Studiile observaționale pot fi, de asemenea, confundate de părtinire de selecție. Clinicienii pot avea mai multe șanse să utilizeze dispozitive MCS la pacienții cu șanse mai mari de a beneficia, potențial pentru că au o șansă mai mare de supraviețuire. Acest lucru ar părăsi studiile observaționale pentru a arăta un beneficiu pentru MCS. Alternativ, unele dispozitive MCS, cum ar fi ECMO, pot fi utilizate predominant ca terapie de salvare. Ar fi de așteptat rate mari de mortalitate la această populație.

În plus, dispozitivele cu impact hemodinamic mai mare nu au fost studiate în mod adecvat în studiile randomizate. Nu există studii randomizate cu TandemHeart, Impella sau ECMO care să evalueze mortalitatea în populația cu IM. Suportul circulator oferit de IABP poate fi insuficient pentru a produce un beneficiu de mortalitate, iar efectele hemodinamice mai mari ale dispozitivelor alternative MCS ar putea duce la o probabilitate mai mare de recuperare clinică. Sunt în mod clar necesare studii mai ample, dar sunt dificil de efectuat în contextul formelor mai severe de șoc cardiogen, așa cum demonstrează mai multe studii întrerupte din cauza înscrierii lente. Este posibil ca toate aceste dispozitive să fie evaluate în raport cu rezultatele istorice, așa cum sa făcut pentru LVAD implantate chirurgical. Deși nu este ideal, ar permite o evaluare mai bună a siguranței și eficacității decât se face în prezent.

În cele din urmă, utilizarea adecvată a MCS pentru pacienții cu complicații mecanice ale IM este neclară. Studiile MCS pentru șoc cardiogen au înrolat în primul rând pacienți cu șoc cauzat de disfuncția VS, deoarece aceasta este cea mai frecventă etiologie a șocului cardiogen. Lipsesc studiile care abordează tratamentul complicațiilor mecanice, cum ar fi MR acută și VSD. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica mai bine rolul dispozitivelor MCS existente, pentru a dezvolta noi dispozitive și pentru a identifica subgrupuri de pacienți care ar putea beneficia. Între timp, clinicienii care aleg să utilizeze dispozitivele MCS ar trebui să facă acest lucru în mod judicios, luând în considerare raportul risc/beneficiu al fiecărui dispozitiv și consultând pacientul și familia atunci când este posibil.

Abordare sugerată

Utilizarea de rutină a IABP pentru pacienții cu șoc cardiogen în cadrul STEMI a fost recomandată anterior (clasa I) în ghidurile Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă și Societății Europene de Cardiologie, dar această recomandare a fost

ulterior revizuită la o clasă IIa (rezonabilă de utilizat) pe baza rezultatelor studiului IABP-SHOCK II din ghidurile profesionale IABP-SHOCK II4227-2T22T22. sunt că utilizarea dispozitivelor MCS este rezonabilă (IABP) sau poate fi luată în considerare (clasa IIb, pentru dispozitivele MCS avansate, cum ar fi TandemHeart sau Impella) pentru pacienții cu IM și șoc cardiogen refractar la terapia medicală. Utilizarea de rutină este descurajată. O declarație de consens de experți a Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Colegiul American de Cardiologie, Societatea de Insuficiență Cardiacă din America și Societatea pentru Chirurgie Toracică oferă îndrumări mai practice. Această declarație pledează pentru utilizarea MCS în contextul RM ischemic și a funcției VS deprimate acut de la un IM mare. Dacă urmează să fie utilizat un dispozitiv, este încurajată implementarea timpurie.1 Această declarație are scopul de a oferi un consens de experți fără recomandări formale cu o clasificare și un nivel de dovezi determinate.

Severitatea clinică a șocului cardiogen variază foarte mult (vezi capitolul 25). Există un spectru de risc care poate fi rezumat ca o progresie de la pre-șoc la șoc la șoc sever, refractar, la stop cardiac. Pacienții cu instabilitate continuă în ciuda terapiei medicale maxime au șoc refractar sever și sunt expuși riscului de stop cardiac iminent și deces. Principala provocare a selecției dispozitivului MCS este potrivirea corectă a dispozitivului la gradul de insultă hemodinamică și riscul pacientului.

Când să folosiți suportul circulator mecanic

Cele mai bune dovezi disponibile nu susțin utilizarea de rutină a MCS pentru pacienții cu IM și pre-șoc care răspund la terapia medicală. În schimb, clinicienii care aleg să utilizeze MCS ar trebui să vizeze pacienții cu șoc sau șoc refractar, într-un moment în care sprijinul poate fi cel mai eficient. Selectarea pacientului pentru inițierea MCS este, de asemenea, discutată în Capitolul 25 (vezi Figura 25-6). Luarea în considerare a MCS ar trebui să determine o discuție cu pacientul, familia și echipa interdisciplinară de îngrijire cu privire la obiectivele îngrijirii și la potențialele evenimente adverse. Furnizorii clinici ar trebui să recunoască faptul că în prezent dovezile susțin că MCS poate îmbunătăți parametrii hemodinamici, opțiunile avansate de MCS fiind superioare IABP, dar nu există dovezi suficiente pentru a concluziona că această îmbunătățire se va traduce în rezultate clinice mai bune. Cu toate acestea, utilizarea MCS, din experiența noastră, este adesea utilă pentru a oferi suport suficient pentru a crea timp pentru o evaluare mai aprofundată a candidaturii pacientului pentru terapiile de destinație și pentru a explora mai amănunțit obiectivele îngrijirii și rezultatele așteptate cu pacientul sau familia și împuterniciții.

Cum să selectați un dispozitiv mecanic de suport circulator

Puține studii au comparat direct dispozitivele MCS în contextul complicațiilor IM. O meta-analiză a identificat doar trei studii randomizate mici care au comparat TandemHeart sau Impella 2.5 cu IABP pentru tratamentul șocului cardiogen.49 După cum s-a descris anterior, TandemHeart și Impella au oferit suport hemodinamic superior cu rezultate clinice similare. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare generală pentru un anumit tip de MCS. Selecția MCS ar trebui să fie determinată de (1) experiența instituțională cu fiecare dintre

dispozitivele MCS, (2) nivelul necesar de suport, (3) dacă este necesar suport biventricular și (4) dacă oxigenarea este grav compromisă. Dispozitivele MCS disponibile în prezent pot fi plasate pe un spectru de susținere hemodinamică crescândă cu creșterea concomitentă a riscului de complicații.

În plus, există anumite avantaje și dezavantaje specifice dispozitivului care sunt prezentate în Tabelul 27-3 și ar trebui luate în considerare.5-6'24'32'50.

Trecerea la un nivel superior de suport

Pentru pacienții cu instabilitate hemodinamică continuă, în ciuda MCS și a terapiei medicale optime, opțiunile includ (1) un dispozitiv MCS percutanat alternativ, (2) MCS implantat chirurgical pentru a oferi un sprijin mai durabil și (3) de-escaladarea suportului. În multe cazuri, IABP va fi dispozitivul MCS inițial. Schimbarea unui IABP cu un dispozitiv MCS alternativ este fezabilă și rezonabilă din punct de vedere tehnic atunci când este necesar un suport crescut al debitului cardiac. De asemenea, este posibilă utilizarea simultană a două dispozitive MCS (Impella-IABP, ECMO-IABP, ECMO-Impella), dar dovezile sunt limitate la rapoartele de caz. Utilizarea VAD-urilor implantate chirurgical poate oferi un suport hemodinamic excelent pe termen lung, deși acestea ar trebui luate în considerare numai dacă pacientul are opțiuni pentru VAD durabil sau transplant de inimă.

Trecerea la dispozitive care oferă suport hemodinamic complet (Impella 5.0, TandemHeart, ECMO sau VAD chirurgical) trebuie efectuată cu atenție. Obiectivele de îngrijire trebuie abordate înainte de utilizare. Dacă în cele din urmă se consideră că îngrijirea este inutilă, retragerea acestor dispozitive poate fi o provocare pentru membrii familiei și pentru echipa clinică.

Echipe multidisciplinare

Deși pacienții cu șoc cardiogen sunt tratați în mod tradițional de către un cardiolog intervențional sau un intensivist cardiac, îngrijirea este acum oferită în mod optim folosind un model de „echipă inimii" (vezi capitolul 25).

Experiența instituțională și curba de învățare

Inserarea dispozitivelor MCS poate fi o provocare, iar managementul continuu necesită pregătire specializată. O curbă semnificativă de învățare a fost observată în studiul PROTECT II, care a examinat utilizarea Impella pentru PCI cu risc ridicat. Pacientul inițial înrolat la fiecare loc a avut un risc mai mare de evenimente adverse decât pacienții ulterioare. Un efect similar a fost demonstrat cu TandemHeart.21 Chiar și IABP care a fost utilizat de patru decenii și este disponibil la majoritatea spitalelor, este asociat cu o mortalitate mai scăzută la spitalele cu volum mare de IABP, comparativ cu spitalele cu volum scăzut de IABP. Prin urmare, cel mai important factor în selecția dispozitivelor MCS este experiența instituțională și a operatorului cu dispozitivele. Spitalele pot crea protocoale pentru selectarea dispozitivelor și pot desemna elemente ale echipei centrului cardiac

(intensist cardiac, specialist avansat în boli cardiace, cardiologie intervențională, chirurgie cardiotoracică) responsabile pentru fiecare modalitate de dispozitiv.

REZUMAT ȘI CONSIDERAȚII VIITOARE recent, VA ECMO a crescut în popularitate, în special pentru pacienții cu stop cardiac sau colaps hemodinamic. Studiile definitive de eficacitate pentru aceste dispozitive noi nu au fost efectuate în cadrul șocului cardiogen.

În ciuda a patru decenii de utilizare clinică, MCS rămâne o modalitate de tratament promițătoare, dar nedovedită pentru pacienții cu complicații ale IM. Îmbunătățirea rezultatelor pentru acești pacienți necesită o mai bună înțelegere a tehnologiilor existente. Deși sunt necesare studii mari, randomizate, randomizarea este o provocare în această populație cu risc ridicat. Complicațiile relativ rare, cum ar fi MR acută sau VSD, probabil că nu vor fi niciodată studiate în mod randomizat. Utilizarea din ce în ce mai mare a registrelor și a controalelor istorice ar putea oferi dovezi în cazul în care studiile randomizate lipsesc. Simultan, dezvoltarea de noi tehnologii MCS poate produce un dispozitiv cu un raport risc/beneficiu îmbunătățit, ceea ce duce la beneficii definitive ale mortalității.

Între timp, dispozitivele MCS sunt disponibile pentru tratamentul pacienților cu șoc cardiogen sever, refractar sau complicații mecanice în cadrul IM. Medicii trebuie să selecteze și să utilizeze aceste dispozitive în mod judicios, înțelegând beneficiile și complicațiile potențiale ale acestora.

Referințe clasice

Gurbel PA, şi colab.: Creşterea presiunii diastolice arteriale prin contrapulsarea balonului intra-aortic îmbunătăţeşte debutul reperfuziei arterei coronare prin terapia trombolitică Circulation 89: 361-365,1994.

Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM: Contrapulsarea aortică: o revizuire a efectelor hemodinamice și a indicațiilor de utilizare, Catheterization and Cardiovascular Interventions 67:68-77, 2006.

Stone GW, şi colab.: Utilizarea contemporană şi rezultatele contrapulsării balonului intra-aortic în infarctul miocardic acut: Registrul de referință, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie 41:1940-1945, 2003.

Referințe

Rihal CS, et al.: 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Declarație de consens de experți clinici privind utilizarea dispozitivelor de suport circulator mecanic percutanat în îngrijirea cardiovasculară: aprobată de Asociația Americană a Inimii, Societatea Cardiologică din India și Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Afirmarea valorii de către Asociația Canadiană de Cardiologie Intervențională-Asociația Canadienne de Cardiologie d'intervention, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie 65:e7-e26, 2015.

Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P: Tendințe naționale în utilizarea suportului circulator mecanic pe termen scurt: incidență, rezultate și analiză a costurilor, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie 64:1407-1415, 2014.

Khera R, și colab.: Tendințe în utilizarea dispozitivelor de asistență ventriculară percutanată: analiza datelor naționale ale eșantioanelor pentru pacienți internați, 2007 până în 2012, Journal of the American Medical Association Internal Medicine 175(6):941-950, 2015.

Kolyva C, Pantalos GM, Pepper JR, Khir AW: Cât de mult din volumul balonului intraaortic este deplasat către circulația coronariană? Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 140:110-116, 2010.

Westaby S, Anastasiadis K, Wieselthaler GM: Socul cardiogen în SCA. Partea 2: Rolul suportului circulator mecanic, Nature Reviews Cardiology 9:195-208, 2012.

Myat A, și colab.: Dispozitive de asistență circulatorie percutanată pentru intervenția coronariană cu risc ridicat, JACC Cardiovascular Interventions 8:229-244, 2015.

de Waha S, et al.: Contrapulsarea balonului intra-aortic - principii de bază și dovezi clinice, Farmacologie vasculară 60:52-56, 2014.

Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM: Contrapulsarea aortică: o revizuire a efectelor hemodinamice și a indicațiilor de utilizare, Catheterization and Cardiovascular Interventions 67:68-77, 2006.

Kapur NK, și colab.: Efectele hemodinamice ale pompelor de contrapulsare a balonului intraaortic standard versus de capacitate mai mare, J Invasive Cardiology 27:182-188, 2015.

Sjauw KD, et al.: O revizuire sistematică și meta-analiză a terapiei cu pompa cu balon intra-aortic în infarctul miocardic cu denivelarea ST: ar trebui să schimbăm ghidurile? European Heart Journal 30:459-468, 2009.

Holmes Jr DR, et al.: Terapia de reperfuzie contemporană pentru șoc cardiogen: experiența studiului GUSTO-I. Anchetatorii GUSTO-I. Utilizarea globală a streptokinazei și a activatorului de plasminogen tisular pentru arterele coronare ocluse, Journal of the American College of Cardiology 26:668-674, 1995.

Hochman JS, et al.: Revascularizare precoce în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen. Anchetatorii ȘOC. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock, New England Journal of Medicine 341:625-634, 1999.

deWaha S, et al.: Care este dovezile pentru IABP în STEMI cu și fără șoc cardiogen? Progrese terapeutice în bolile cardiovasculare 6:123-132, 2012.

Prondzinsky R, și colab.: Efectele hemodinamice ale contrapulsării balonului intra-aortic la pacienții cu infarct miocardic acut complicat de șoc cardiogen: studiul prospectiv, randomizat de șoc IABP, Shock 37:378-384, 2012.

Thiele H, și colab.: Contrapulsarea cu balon intra-aortic în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen (IABP-SHOCK II): rezultatele finale de 12 luni ale unui studiu randomizat, deschis, Lancet 382:1638-1645, 2013.

Thiele H, și colab.: Suport cu balon intraaortic pentru infarctul miocardic cu șoc cardiogen, New England Journal of Medicine 367:1287-1296, 2012.

Patel MR, și colab.: Contrapulsarea balonului intra-aortic și dimensiunea infarctului la pacienții cu infarct miocardic anterior acut fără șoc: studiul randomizat CRISP AMI, Journal of the American Medical Association 306:1329-1337, 2011.

Kettner J, și colab.: Utilitatea suportului pompei cu balon intra-aortic pentru ruptura septului ventricular și insuficiența mitrală acută care complică infarctul miocardic acut, American Journal of Cardiology 112:1709-1713, 2013.

Kar B, și colab.: Dispozitivul de asistență ventriculară percutanată în șoc cardiogenic refractar sever, Journal of the American College of Cardiology 57:688-696, 2011.

Unverzagt S, et al.: Contrapulsarea pompei cu balon intra-aortic (IABP) pentru infarctul miocardic complicat de șoc cardiogen, Cochrane Database of Systematic Reviews Cd007398, 2011.

Alli OO, et al.: Dispozitiv de asistență ventriculară stângă percutanată cu TandemHeart pentru intervenție coronariană percutanată cu risc ridicat: experiența Clinicii Mayo, Catheterization and Cardiovascular Interventions 80:728-734, 2012.

Kiernan MS, Krishnamurthy B, Kapur NK: Asistență ventriculară dreaptă percutanată prin vena jugulară internă în șoc cardiogen care complică un infarct miocardic inferior acut, Journal of Invasive Cardiology 22:E23-E26, 2010.

Remmelink M, și colab.: Efectele descărcării mecanice a ventriculului stâng de către Impella asupra dinamicii ventriculului stâng la pacienții cu risc ridicat și la pacienții cu intervenție coronariană percutanată primară, Catheterization and Cardiovascular Interventions 75:187-194, 2010.

Werdan K, Gielen S, Ebelt H, Hochman JS: Mechanical circulatory support in cardiogenic shock, European Heart Journal 35:156-167, 2014.

Remmelink M, și colab.: Efectele descarcării ventriculare stângi de către Impella recover LP2.5 asupra hemodinamicii coronariene, Catheterization and Cardiovascular Interventions 70:532-537, 2007.

O'Neill WW, et al.: Utilizarea curentă a Impella 2.5 în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen: rezultate din Registrul USpella, Journal of Interventional Cardiology 27:1-11, 2014.

Griffith BP, et al.: The RECOVER I: un studiu prospectiv multicentric al Impella 5.0/LD pentru suport circulator postcardiotomie, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 145:548-554, 2013.

Cheung AW, White CW, Davis MK, Freed DH: Sprijin circulator mecanic pe termen scurt pentru recuperarea după insuficiența ventriculară dreaptă acută: rezultate clinice, Journal of Heart and Lung Transplantation 33:794-799, 2014.

Lauten A, et al.: Suport ventricular stâng percutanat cu dispozitivul de asistență Impella-2.5 în șoc cardiogenic acut: rezultate ale registrului Impella-EUROSHOCK, Insuficiența cardiacă de circulație 6:23-30, 2013.

Engstrom AE, și colab.: Dispozitivele Impella 2.5 și 5.0 pentru pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea ST care prezintă șoc cardiogen sever și profund: experiența unității de terapie intensivă a Centrului Medical Academic, Critical Care Medicine 39:2072-2079, 2011.

Manzo-Silberman S, și colab.: Asistență ventriculară stângă percutanată în șoc post stop cardiac: comparație a pompei de sânge intraaortice și IMPELLA Recover LP2.5, Resuscitation 84:609-615, 2013.

Ouweneel DM, Henriques JP: Dispozitive de suport cardiac percutanat pentru șoc cardiogen: indicații și recomandări curente, Heart 98:1246-1254, 2012.

Harmon L, Boccalandro F: Șocul cardiogen secundar la insuficiența mitrală ischemică acută severă gestionat cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă percutanată Impella 2.5, Catheterization and Cardiovascular Interventions 79:1129-1134, 2012.

La Torre MW și colab.: Defectul septului ventricular posterior în prezența șocului cardiogen: implantarea timpurie a Impella recover LP 5.0 ca punte către chirurgie, Texas Heart Institute Journal 38:42-49, 2011.

Allen S, et al.: O revizuire a principiilor fundamentale și a bazei de dovezi în utilizarea oxigenării membranei extracorporale (ECMO) la pacienții adulți în stare critică, Journal of Intensive Care Medicine 26:13-26, 2011.

Van Herck JL, et al.: Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarct, European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 4:278-297, 2015.

Lawler PR, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in adults with cardiogenic shock, Circulation 131:676-680, 2015.

Lafc G, Budak AB, Yener AU, Cicek OF: Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults, Heart, Lung & Circulation 23:10-23, 2014.

Nichol G, și colab.: Revizuirea sistematică a bypass-ului cardiopulmonar percutanat pentru stop cardiac sau stări de șoc cardiogen, Resuscitation 70:381-394, 2006.

Sheu JJ, și colab.: Intervenția coronariană percutanată primară asistată de oxigen cu membrană extracorporală timpurie a îmbunătățit rezultatele clinice de 30 de zile la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST complicat cu șoc cardiogen profund, Critical Care Medicine 38:1810-1817, 2010.

Tsao NW, și colab.: Intervenția coronariană percutanată primară asistată de oxigenarea membranei extracorporale poate îmbunătăți supraviețuirea pacienților cu infarct miocardic acut complicat de șoc cardiogen profund, Journal of Critical Care 27:530, 2012. e1-11.

Kagawa E, și colab.: Ar trebui să revascularizăm în mod urgent coronarele ocluzate pentru stop cardiac?: Oxigenare cu membrană extracorporală cu răspuns rapid și intervenție coronariană percutanată intra-arest, Circulation 126:1605-1613, 2012.

Bisdas T, și colab.: Complicații vasculare la pacienții supuși canulării femurale pentru sprijinul oxigenării membranei extracorporale, Annals of Thoracic Surgery 92:626-631, 2011.

National Institute for Health Care and Excellence: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for acute heart failure in adults 2014 [citat 2015 aprilie 24]. http://www.nice.org.uk/guidance/ipg482/resources.

Borisenko O, și colab.: Thoratec CentriMag pentru tratamentul temporar al șocului cardiogen refractar sau al insuficienței cardiopulmonare severe: o revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză a studiilor observaționale, ASAIO J 60:487-497, 2014.

Lehr CJ, Zaas DW, Cheifetz IM, Turner DA: Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonar transplant: walking while waiting, Chest 147:1213-1218, 2015.

Acharji S, et al.: Am renunțat la contrapulsarea balonului intra-aortic în șocul cardiogen post-infarct miocardic? Clinical Cardiology 36:704-710, 2013.

O'Neill WW, et al.: Un studiu clinic prospectiv, randomizat de sprijin hemodinamic cu Impella 2.5 versus pompa cu balon intra-aortic la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate cu risc ridicat: studiul PROTECT II, Circulation 126:1717-1727, 2012.

Cheng JM, și colab.: Dispozitive de asistență ventriculară stângă percutanată versus contrapulsarea pompei cu balon intra-aortic pentru tratamentul șocului cardiogen: o meta-analiză a studiilor controlate, European Heart Journal 30:2102-2108, 2009.

Kapur NK, Jumean MF: Definirea rolului dispozitivelor de suport circulator mecanic percutanat pentru insuficiența cardiacă refractară medical, Current Heart Failure Reports 10:177-184, 2013.

Takayama H, și colab.: Rezultatul clinic al suportului circulator mecanic pentru șocul cardiogen refractar în era actuală, Journal of Heart and Lung Transplantation 32:106-111, 2013.

Henriques JP, și colab.: Evaluarea curbei de învățare în studiul clinic randomizat prospectiv al suportului hemodinamic cu Impella 2.5 versus pompa cu balon intra-aortic la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate cu risc ridicat: o subanaliza prespecificată a studiului PROTECT II, American Heart Journal 167:479, 472-2.

Chen EW, și colab.: Relația între volumul contrapulsării balonului intra-aortic al spitalului și mortalitatea în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen, Circulation 108:951-957, 2003.

Aritmii și moarte subită cardiacă după infarctul miocardic

Kalyanam Shivkumar, Jason Bradfield și Una Buckley

INTRODUCERE

În ciuda progreselor semnificative în diagnosticul și tratamentul aritmiilor cardiace maligne, moartea subită cardiacă (SCD) apare la 180.000 până la 250.000 de persoane anual, în principal la pacienții cu boală coronariană. Infarctul miocardic (IM) rămâne o patologie cardiacă vulnerabilă care contribuie la MSC, iar identificarea pacienților cu IM care prezintă un risc crescut de MSC continuă să fie o provocare. Deși ghidurile profesionale sugerează că pacienții cu risc de MSC după IM au adesea o funcție ventriculară stângă afectată (sub 35%), MSC apare cel mai frecvent la cei cu fracțiune de ejecție conservată. Datorită datelor limitate sau neconcludente, ghidurile profesionale actuale simplifică stratificarea riscului SCD. Cu toate acestea, luarea deciziilor clinice de zi cu zi este complexă, necesitând experiență clinică semnificativă și judecată.

Dificultatea principală cu stratificarea riscului este că nu este clar de ce unii oameni au fibrilație ventriculară (FV) și MSC ca manifestare primară a bolii cardiace ischemice.3 Având în vedere faptul că un număr semnificativ de pacienți mor din cauza stopului cardiac în afara spitalului fără monitorizare cardiacă la momentul respectiv, relația dintre ischemie și presupusa aritmie este dificil de determinat. Prin urmare, înțelegerea actuală a aritmiilor cardiace în acest cadru se bazează în mare parte pe modele experimentale și studii pe animale, care sunt imperfecte în a imita condiția umană.

PATOBIOLOGIA ARITMIILOR ÎN INFARCTUL MIOCARDICII modele animale mici și mari. Modelele in vitro au fost dezvoltate din cauza dificultății de a obține înregistrări cu microelectrozi din inima care bate. Diverse preparate pot fi utilizate pentru a examina potențialele transmembranare sau pentru a detecta modificări ale concentrațiilor ionilor intracelulari cauzate de ischemie. Cu toate acestea, este dificil de imitat efectele in vivo ale ischemiei, hipoxiei, acidozei și concentrațiilor mari de potasiu. Modelul de perfuzie Langendorff implică izolarea inimii și perfuzia prin arterele coronare. Principalul dezavantaj al acestui preparat este că inima este deconectată de la ierarhia cardiacă neuronală (sistemul nervos central, ganglioni extratoracici și intratoracici), ceea ce ar putea modifica aritmogenitatea, în mod similar cu condițiile după transplantul cardiac.

Multe obstacole trebuie depășite în crearea modelelor animale mari de MI. Metoda de ocluzie a arterei coronare la un model animal mare variază. Artera coronară poate fi ligată prin intermediul unei toracotomii modificate, embolizată sau injectată cu etanol (Figura 28-e1). Durata perioadei ischemice și momentul reperfuziei - timpuriu versus tardiv versus non-reperfuzie - ambele contribuie la modele diferite de ischemie și cicatrice. Unii cercetători optează pentru o ocluzie în două etape, cu ocluzie parțială inițială pentru a crea precondiționare ischemică și ocluzie completă ulterioară. În aceste studii, aritmiile ventriculare letale imediate apar mai rar, probabil ca urmare a adaptării neuronale sau a memoriei la ischemie. De obicei, investigatorii vor crea un infarct descendent anterior stâng (LAD) după prima diagonală (Figura 28-e2) sau un infarct de arteră circumflexă stângă.

Modelele porcine au colaterale coronariene limitate sau nu au colaterale coronariene, astfel încât în astfel de preparate, în momentul infarctului, FV datorată morții celulare accelerate este frecventă. Ocluzia arterei coronare canine are ca rezultat un infarct predominant subendocardic, comparativ cu un infarct transmural în modelul porcin. Diferențele în

dezvoltarea colaterală și tiparele de infarct pot afecta semnificativ modelul experimental și modul în care acesta se leagă de constatările clinice la oameni.

FIGURA 28-e1 Ocluzie percutanată a arterei coronare descendente anterioare stângi (LAD) cu microsfere. Este reprezentată o imagine fluoroscopică anteroposterior a unui

Cateter AL2 în artera coronară principală stângă care injectează material de contrast în vas înainte (A) și după (B) injectarea unei suspensii de sferele microsfere cu diametrul de 90-^m (Polybead, Polysciences, Inc., Warrington, Penn.) în mijlocul LAD.

Aritmii și moarte subită cardiacă după infarctul miocardic

FIGURA 28-e2 Secţiune histologică a unei artere coronare după injectarea suspensiei de microsfere cu diametrul de 90-^m (Polybead, Polysciences, Inc., Warrington, Penn.).

Complicații în spital și evaluare

FIGURA 28-1 Infarct miocardic de arteră descendentă anterioară stângă la un model porcin cu cicatrice miocardică și tahicardie ventriculară (TV). (A) O electrocardiogramă cu 12 derivații (ECG) arată ritmul sinusal și TV ulterioară într-un model de MI porcin (B) Un exemplu de hartă polară a timpului de activare în ritm sinusal și TV, generată dintr-un sistem de înregistrare epicardică unipolar cu 56 de electrozi, arătând locul de activare al peretelui anterior al ventriculului stâng cel mai anterior al VT. O fotografie a cicatricei epicardice in vivo (D) în același animal și imaginea de rezonanță magnetică cardiacă (C) arată regiunea infarctată.

După 6 săptămâni, substratul pentru aritmiile ventriculare subacute poate fi evaluat. Cu toate acestea, inducerea aritmiei în procedura terminală nu este garantată. Protocoalele de stimulare ventriculară, cu până la trei stimuli suplimentari, la două locuri diferite, epicardic și endocardic, sunt efectuate pentru a evalua inductibilitatea tahiaritmiei ventriculare. Ocazional, ischemia acută într-un teritoriu diferit poate fi indusă în cadrul unui infarct cronic deja stabilit pentru a induce mai multă instabilitate electrică. Stimularea simpatică cu infuzii de izoproterenol sau stimularea ganglionilor stelati sunt de asemenea folosite pentru a potența instabilitatea electrică. În ciuda acestor intervenții, inducerea aritmiei pare să apară doar la 30% până la 60% dintre canini și puțin mai frecvent la modelele porcine. Cartografierea tridimensională a substratului electroanatomic cardiac și modalitățile de imagistică cardiacă, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau ecocardiografia sunt adesea combinate pentru a oferi informații suplimentare despre relația dintre cicatrice și inductibilitatea aritmiei ventriculare (Figura 28-1).

Efectele electrofiziologice ale ischemiei miocardice

Ischemia miocardică afectează potențialul membranei de repaus și curenții spre interior și exterior, modificând conducerea, refractaritatea și automatitatea. În timpul ischemiei, o creștere inițială a K+ extracelular are ca rezultat o reducere a potențialului membranei de repaus.4 În primele 15 minute de ischemie, aceste modificări ale potențialului membranei de repaus sunt rapid reversibile și pot reveni la normal. Creșterea K+ extracelular are loc în două faze: După primele 15 minute, se observă un platou sau o scădere ușoară a K+ extracelular, care apoi începe să crească din nou în a doua fază, corespunzând cu moartea celulară ireversibilă. Se crede că faza de platou poate fi legată de eliberarea de catecolamine, care împinge K+ intracelular datorită activării sporite a pompei Na+-K+. Această pompă, care este responsabilă pentru afluxul de K+ în celulă, este consumatoare de energie. O reducere a energiei disponibile în primele 10 până la 15 minute poate duce la deprimarea pompei Na+-K+. Efluxul de K+ se datorează unui set complex de modificări care sunt rezultatul curenților neți în interior și al acumulării de metaboliți ischemici.5 Alte elemente care contribuie la alterarea potențialului membranar, cum ar fi Ca2+ și magneziul, pot avea un anumit efect asupra depolarizării ca o consecință a acumulării intracelulare. În plus,

acumularea metaboliților fosfolipidelor în miocardul ischemic poate afecta potențialul membranei.

Dezvoltarea cicatricilor miocardice secundare ischemiei

După 15 până la 20 de minute de ocluzie coronariană completă la un model canin, semnele morții celulare sunt evidente. Momentul exact al morții celulare cu ocluzie la om nu este clar. MI poate duce la țesut miocardic necrotic transmural, dar mai frecvent se observă zonele neregulate ale miocitelor supraviețuitoare. În timpul ischemiei, celulele mor treptat; iar infarctul poate crește în dimensiune, inițial fiind localizat în stratul subendocardic și apoi răspândindu-se la endocard și mijloc și subepicard. Acest model evoluează deoarece, în condiții normale, aportul de sânge coronarian este cel mai mare în straturile medii și subepicardice, iar colateralele sunt mai numeroase în subepicard. După leziuni ischemice, miocardul necrotic este înlocuit cu țesut fibrotic care înconjoară miocitele supraviețuitoare. Ischemia are ca rezultat

refractarie anormală, viteze de conducere anormale, excitabilitate alterată și automatism, care pot facilita aritmiile ventriculare.4 În jurul țesutului infarct, o „zonă de frontieră" separă miocitele normale de cicatrice. O zonă de frontieră poate funcționa ca o regiune esențială de conducere lentă pentru reintrare sau ca un loc de origine a impulsului focal (Figura 28-2).

Momentul aritmiilor ventriculare

Aritmii ventriculare precoce

Aritmiile ventriculare precoce apar în două faze la modelele animale. Prima fază, numită faza Harris 1a6 (formată din așa-numitele aritmii ventriculare imediate), apare în primele 2 până la 10 minute după ocluzia coronariană, cu cea mai mare incidență a aritmiilor la aproximativ 5 până la 6 minute. A doua fază, numită 1b, apare de obicei la 12 până la 30 de minute după ocluzia coronariană, cu un vârf la 15 până la 20 de minute. Această descriere se bazează pe modele animale mici și mari și nu este clar dacă oamenii au același răspuns în două faze cu aritmii precoce. Mecanismul pare să fie diferit pentru fiecare componentă.

Faza 1a aritmiilor par să demonstreze încetinirea conducerii și activarea întârziată a electrogramelor subepicardice. Electrogramele din aceste aritmii sunt marcat de eterogene, potențialul de acțiune ascuțit devenind slurred și bifazic și chiar se întinde pe diastola (punte diastolică). Alte caracteristici includ o creștere a perioadei refractare și o întârziere marcată a conducerii. Se crede că aritmiile de fază 1a sunt cauzate de aritmii de reintrare cu un declanșator sincronizat corespunzător, cum ar fi o contracție ventriculară prematură (PVC), împreună cu o activare electrică eterogenă între epicard și endocard și o întârziere după depolarizare, permițând dezvoltarea unui circuit de reintrare.

Se crede că aritmiile de fază 1b sunt un rezultat al eliberării endogene de catecolamine, care ar putea apărea în perioada de 12 până la 30 de minute după IM. Lipsesc informații despre dacă aritmiile apar în același model la oameni în primele 30 de minute de ischemie. După 3

până la 6 ore, aritmiile sunt foarte rare și după 8 până la 24 de ore, PVC-urile cresc treptat în frecvență.

Aritmii ventriculare întârziate

Aritmiile ventriculare întârziate apar la 24 până la 72 de ore după IM, cu PVC, ritmuri idioventriculare accelerate și tahicardie ventriculară (TV)/FV observată pe electrocardiogramă (ECG). Componenta autonomă a sistemului nervos periferic

sistemul pare să joace un rol critic în apariția aritmiilor ventriculare întârziate7. cu toate acestea, momentul acestor aritmii nu este bine descris.8-9

Mai multe mecanisme pot sta la baza aritmiilor ventriculare întârziate. Cicluri lungi cu un interval lung de cuplare PVC, întârziat în diastola, pot duce la inițierea anormală a impulsului. În mod normal, ritmul sinusal previne activarea stimulatoarelor cardiace ectopice prin supresia overdrive, dar odată ce ritmul sinusal încetinește sau are pauze, țesutul stimulatorului cardiac ectopic poate deveni activ, generând ritmuri ventriculare ectopice, printr-un mecanism automat. Activitatea declanșată datorită postdepolarizărilor precoce poate duce la aritmii reintrante.4

Ca o consecință a lipsei studiilor clinice, relevanța comparațiilor aritmiilor de fază acută între modelele animale și oameni este incertă. În legătură cu aritmiile ventriculare întârziate, sunt disponibile mai multe date pentru a ajuta la corelarea constatărilor în modelele experimentale și în practica clinică.

Aritmii de reperfuzie

Modelele experimentale sugerează că este nevoie de cel puțin 3 minute de ischemie pentru dezvoltarea aritmiilor de reperfuzie. În epoca intervenției primare percutanate pentru IM, se întâlnesc frecvent aritmii de reperfuzie, variind de la PVC izolate, ritmuri idioventriculare accelerate și VT și VE. În modelele experimentale, fazele de aritmii legate de reperfuzie sunt evidente, fără a interveni după mai puțin de 3 minute de ischemie. Aritmiile sunt mai frecvente când perioada ischemică este crescută de la 5 minute la 20 până la 30 de minute. Aritmiile de reperfuzie sunt mai puțin frecvente după 30 până la 60 de minute. Aceste aritmii sunt rezultatul spălării ionilor precum lactat și potasiu și a metaboliților toxici din zona ischemică și, de asemenea, stresul oxidativ, toate acestea modificând funcția autonomă.

La om, cel mai frecvent ritm cu reperfuzie este ritmul idioventricular accelerat, cu rate variind de la 70 la 100 de bătăi/min. Absența aritmiilor de reperfuzie este considerată a fi un indicator de prognostic negativ prin aceea că sugerează o perioadă ischemică mai lungă decât se putea realiza. În modelele experimentale, când reperfuzia este efectuată precoce, are loc o restabilire bruscă și aproape imediată a potențialelor de acțiune în zona ischemică. În stadiile incipiente ale reperfuziei, potențialele de acțiune sunt anormale, cu amplitudine alternând mică cu mare. În cadrul miocardului, eterogenitatea marcată a potențialelor de

acțiune, împreună cu adăugarea unui declanșator, poate acționa ca un substrat pentru aritmii. Această eterogenitate tinde să scadă după primele 30 de secunde de reperfuzie.

Aritmii ventriculare tardive sau cronice

Aritmiile ventriculare tardive apar la aproximativ 1 până la 3 săptămâni după IM, pe măsură ce infarctul evoluează și începe să se vindece. După faza incipientă a aritmiilor, de obicei sunt observate mai puține aritmii ventriculare de la 72 de ore la 5 zile, iar apoi predomină PVC-urile frecvente. Povara aritmiilor precoce, din păcate, nu prezice frecvența aritmiilor tardive. Absența aritmiilor în spital sau precoce nu prezice absența aritmiilor tardive.

Factorii de risc predictivi ai aritmiilor tardive sunt dimensiunea cicatricei, prezența anevrismelor, boala multivasală și localizarea anterioară a IM (Figura 28-3). Înainte de externare, în stabilirea acestor factori de risc, testarea la efort pe banda de alergare poate fi utilă în stratificarea riscului (vezi Capitolul 30). Dezvoltarea aritmiilor în timpul testelor de efort este predictivă pentru un risc crescut de MSC. Testarea electrofiziologică pentru inducerea aritmiilor ventriculare prin stimulare programată este de ajutor predominant pentru aritmiile ventriculare tardive sau cronice. Aritmiile ventriculare cronice, după 3 săptămâni, tind să fie reintrante în natură și să rezulte din cicatrizare, cu zone fie de conducere lentă, fie de bloc electric facilitând inițierea și perpetuarea reintrarii.

MECANISMUL ARITMIILOR VENTRICULARE

Aritmii reintrante

Tahicardiile reintrante necesită o zonă de conducere lentă și bloc unidirecțional. Cu cât este nevoie de mai mult pentru ca impulsul să traverseze zona de conducere lentă, cu atât este nevoie de mai mult timp pentru ca impulsul să iasă din zona de reintrare și cu atât intervalul de cuplare este mai lung înainte de debutul tahicardiei. Într-un circuit de reintrare pot fi prezente fie o singură buclă, fie mai multe bucle (Figura 28-4). Tahicardiile reintrante pot fi terminate printr-un stimul prematur cronometrat critic care se ciocnește cu circuitul reintrant, făcându-l refractar. Captarea activității electrice ventriculare cu stimulare care nu afectează tahicardia este, de asemenea, un indiciu al unei aritmii reintrante. Resetarea aritmiei reintrante pentru a întrerupe tahicardia poate avea loc, de asemenea, dacă stimularea generează un stimul prematur în circuit. Cu alte cuvinte, atunci când are loc resetarea, QRS-ul tahicardiei apare mai devreme decât era de așteptat ca urmare a stimulului ritmat, care avansează QRS-ul. Terminarea tahicardiei prin stimularea excesivă, precum și capacitatea de a antrena aritmia este o caracteristică a tahicardiilor reintrante. Antrenamentul ascuns implică stimularea cu o frecvență mai rapidă decât tahicardia, prin care rata tahicardiei crește până la rata de stimulare, menținând aceeași morfologie QRS ca pentru tahicardia de bază și fuziunea nu mai are loc, cu revenirea tahicardiei la durata ciclului anterior la întreruperea stimularii.

Aritmii declanșate

Activitatea declanșată este dependentă de postdepolarizări, fie precoce, fie târzie, cu cel puțin un potențial de acțiune precedându-l. Activitatea declanșată afișează caracteristici atât de automatitate, cât și de reintrare. Dacă postdepolarizările sunt de o amploare suficientă, ele pot genera un alt potențial de acțiune. Potențialul de acțiune poate rezulta fie din scurgerea spontană a ionilor pozitivi intracelular, fie dintr-o bătaie ventriculară prematură (Figura 28-5). Există două tipuri distincte de activitate declanșată: aritmii dependente de pauză și aritmii dependente de catecolamine. În timpul unei pauze, dacă postdepolarizarea atinge pragul celular, se poate genera un alt potențial de acțiune. Această circumstanță poate permite inițierea impulsului de la declanșare și suprimarea ulterioară a nodului sinusal. Cu factori declanșatori dependenți de catecolamine, postdepolarizările întârziate duc la generarea unui alt potențial de acțiune secundar creșterii activității simpatice.

Automaticitate

Automaticitatea poate fi descrisă ca inițiere normală sau anormală a impulsurilor. Automaticitatea normală, așa cum se observă în nodul sinoatrial sau în celulele stimulatoare cardiace subsidiare latente, este responsabilă de rata intrinsecă la care sunt inițiate impulsurile. Automaticitatea normală presupune o scădere spontană a potențialului transmembranar în diastolă numită depolarizare diastolică, urmată de un potențial de prag, care generează un potențial de acțiune spontan. O scădere ulterioară a potențialului de membrană modifică curenții membranei la un curent net depolarizant spre interior. Automaticitatea anormală apare atunci când potențialul membranei de repaus al celulelor responsabile în mod obișnuit de inițierea impulsului este redus suficient pentru a permite depolarizarea diastolică spontană în alte celule atriale sau ventriculare, determinând suprimarea excesivă a stimulatoarelor cardiace latente subsidiare. Un exemplu de automatism anormal este cel al unui ritm idioventricular după IM. Tahicardiile idioventriculare accelerate demonstrează caracteristici care sugerează automatitate anormală, în modul în care nu reușesc să răspundă la agenții farmacologici și lipsa suprimarii overdrive cu stimulare.

Sistemul nervos autonom și aritmiile ventriculare

Este clar că sistemul nervos autonom (ANS) joacă un rol critic în SCD.7 Această componentă a sistemului nervos modulează toate funcțiile fiziologice ale inimii, inclusiv cronotropia, dromotropia, lusitropia și inotropia. Progresia bolii cardiace poate duce la denervare funcțională și la remodelare neuronală cardiacă și extracardiacă. După IM se observă un dezechilibru în sistemul nervos autonom, cu o relativă creștere a activității simpatice și o scădere a activității parasimpatice (Figura 28-6). Acest răspuns este vital pe termen scurt pentru menținerea debitului cardiac, dar pe termen lung constituie un proces dezadaptativ care are ca rezultat reorganizarea rețelei neuronale și precipitarea aritmiilor fatale ca o consecință a simpatiei excitații persistente. O creștere a activității simpatice nu afectează doar pompa de Na+-K+, ci crește și influxul de Ca2+, care se crede a fi un mecanism pentru automatitate îmbunătățită și activitate declanșată. IM afectează miocitele cardiace, dar are și un efect de cascadă asupra ierarhiei neuronale cardiace, incluzând sistemul nervos

cardiac intrinsec, ganglionii extracardiaci intratoracici (ganglioni stelati), ganglionii extracardiaci (ganglionii cervicali medii, ganglionii nodozați, ganglionii rădăcinii dorsale) și centrii superiori. Ischemia este mecanismul probabil de perturbare a informației aferente transmise către sistemul nervos central, cu efecte consecutive asupra impulsului central sau a inputului parasimpatic eferent reflex. Această dereglare neuronală este cea care contribuie la procesele fiziopatologice responsabile de aritmiile ventriculare maligne și insuficiența cardiacă.

Îndepărtarea aportului simpatic excesiv, cum ar fi utilizarea beta-blocantelor, denervarea simpatică cardiacă sau anestezia epidurală toracală pentru furtuna electrică ventriculară, poate ajuta la prevenirea aritmiilor ventriculare și la reducerea mortalității8-9 (Figura 28-7). În cazul transplantului cardiac, când inima este deconectată de la sistemul nervos central, sistemul nervos cardiac intrinsec menține funcția cardiacă, iar o incidență scăzută a TV este tipică, chiar și cu ocluzie coronariană.10

EPIDEMIOLOGIA ARITMIILOR VENTRICULARE ȘI A MOARTEI CARDIACĂ SUBĂ ÎN INFARCTUL ACUT DE MIOCARDIE

Mai multe studii au examinat incidența și momentul aritmiilor ventriculare susținute în momentul unui IM acut. În ciuda progreselor în tratamentul IM acut, incidența TV sau FV care complică MI nu pare să fi scăzut semnificativ. Un studiu pe 5259 de pacienți cu IM cu denivelarea ST (STEMI), dintre care 5% au avut TV/FV, a constatat că 90% dintre cazurile de Vt/FV au apărut în primele 48 de ore de STEMI. Factorii care contribuie la aritmiile ventriculare au fost identificați ca absența refluxului cu terapia de reperfuzie, un IM inferior, deviația totală a segmentului ST, tensiunea arterială sistolica scăzută, clearance-ul creatininei scăzut, frecvența cardiacă crescută peste 70 bătăi/min și clasificarea Killip crescută.

Prin contrast, printre 3485 de pacienți care au suferit o intervenție percutanată primară pentru STEMI, TV/FV care a apărut la 181 dintre acești pacienți (5,2%) nu a fost asociată cu o creștere a evenimentelor adverse majore la 3 ani. Populația studiată probabil a fost relativ îmbogățită cu pacienți cu risc scăzut, deoarece rata mortalității la 30 de zile a fost de 2,6%, comparativ cu 4,1% într-un studiu contemporan STEMI12,13.

Dezechilibru în ANS

Efectele dezechilibrului

28

J Parasimpatic

Activare eferentă

Infarctul miocardic

SCD

Mai multă ischemie

Activarea trombocitelor

Eliberare de catecolamine

Formarea cicatricilor

Aritmii reintrante

Alterările undei T

Modificări de repolarizare

FIGURA 28-6 Răspunsul sistemului nervos autonom (SNA) la boala cardiacă ischemică. După un infarct miocardic, apare o creștere a activității simpatice și o scădere a activității parasimpatice ca urmare a feedback-ului aferent alterat de la miocard la sistemul nervos central. Acest dezechilibru poate precipita aritmii ventriculare, care pot duce la moarte subită cardiacă (SCD). VT/VF, tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară.

Aritmii și moarte subită cardiacă după infarctul miocardic

FIGURA 28-7 Analiza supraviețuirii fără șoc în grupurile de denervare simpatică cardiacă (CSD) bilateral versus stânga. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără șocuri implantabile cu defibrilator cardiovertor (ICD) sunt prezentate atât pentru subgrupurile CSD bilaterale, cât și pentru cele stângi. Timpul median de 50% până la supraviețuirea fără șoc a fost de 366 de zile pentru pacienții din grupul bilateral CSD și 128 de zile pentru cei din grupul CSD din stânga (P = 0,04).

Supravieţuirea mai lungă fără şocurile ICD în grupul bilateral CSD a fost atribuită în parte ratei mai mari a mortalităţii în grupul CSD stâng. (Din Vaseghi M, Gima J, Kanaan C şi colab.: Denervarea simpatică cardiacă la pacienţii cu aritmii ventriculare refractare sau furtună electrică: urmărire intermediară şi pe termen lung. Ritmul cardiac 1[3]:360-366, 2014.)

Într-un alt studiu care investighează incidenţa MSC după FV care complică MI, anchetatorii au descoperit că din 3670 de pacienţi cu IM, 116 au avut o evoluţie complicată de FV. Printre supravieţuitorii de la externarea din spital, FV în timpul IM acut nu a fost asociată cu o mortalitate crescută la 5 ani.14

Fibrilaţia ventriculară la reperfuzie

Predictorii FV la momentul reperfuziei au fost prezentaţi într-o revizuire a datelor pentru 3274 de pacienţi cu STEMI între 2007 şi 2012, dintre care 71 (1,9%) au prezentat FV în timpul reperfuziei, iar incidenţa nu s-a modificat în timp.15 Aceşti pacienţi cu FV susţinută în timpul reperfuziei au necesitat

defibrilarea au fost mai probabil să aibă antecedente de IM la distanţă. Mărimea supradenivelării segmentului ST a fost predictivă pentru FV în timpul reperfuziei. Mortalitatea în spital în acest grup a fost de aproape 5 ori mai mare decât cei fără FV, cu decese survenite ca urmare a insuficienţei cardiace, complicaţii mecanice sau reinfarct.

Stop cardiac resuscitat

Prognosticul pentru cei care au un stop cardiac resuscitat în cadrul IM a fost prezentat într-un registru de 48.749 de pacienţi cu STEMI, dintre care 10% au avut un stop cardiac.16 Studiile anterioare au indicat o mortalitate mai mare în rândul pacienţilor care se confruntă cu STEMI complicat de un stop cardiac. Acest registru a exclus 1557 de pacienţi care au decedat în momentul stopului cardiac sau în aceeaşi zi de internare, astfel încât numărul final de pacienţi cu stop cardiac şi STEMI a fost de 3751. Mortalitatea la 30 de zile a fost asociată cu creşterea vârstei, tensiune arterială la internare mai scăzută, ritm cardiac mai mare la internare, glucoză la internare mai mare şi clearance-ul creatininei la internare mai mare. STEMI anterior a fost asociat cu o mortalitate crescută la 30 de zile. Dintre cei care au avut un stop cardiac resuscitat, 42,6% au avut loc înainte de sosirea la spital şi 63,4% în spital. La acest ultim grup de pacienţi, stopul cardiac precoce nu a fost asociat cu o mortalitate crescută a pacienţilor internaţi; cu toate acestea, excluderea pacienţilor care decedează în decurs de 1 zi de la stopul cardiac index poate să fi afectat această observaţie. Majoritatea pacienţilor cu STEMI şi stop cardiac mor în primele 30 de zile, dar dacă pacienţii trăiesc peste 30 de zile, ratele de supravieţuire sunt similare cu cele ale pacienţilor care nu au suferit un stop cardiac.

Într-un studiu al pacienților cu STEMI supuși intervenției coronariene percutanate primare, stopul cardiac în afara spitalului datorat TV sau FV a fost asociat cu rezultate proaste în spital.17 În concordanță cu constatările din alte studii, dacă pacientul a supraviețuit până la externare după VT/FV inițială, atunci prognosticul pe termen lung a fost similar cu cel în absența stopului cardiac. Stopul cardiac în afara spitalului din cauza TV/FV a fost asociat cu o rată crescută de decese în spital secundare unor cauze noncardiace (de exemplu, encefalopatie post-anoxică sau insuficiență multiorganică). Anchetatorii au descoperit că în acest grup de pacienți, arterele descendente principale stângi și/sau anterioare stângi au fost cele mai frecvente artere vinovate.

Considerații specifice

Infarct miocardic fără supradenivelare și tahicardie ventriculară

Într-o cohortă bine caracterizată de 6300 de pacienți cu IM fără supradenivelare ST (NSTEMI), prezența ischemiei sau aritmiilor ventriculare la monitorizarea electrocardiografică continuă de 7 zile după evenimentul index a fost asociată independent cu rezultate cardiovasculare slabe, inclusiv MSC. astfel de decese, dintre care majoritatea au avut loc în primele 90 de zile. Această asociere a fost independentă de funcția ventriculară stângă și de peptidele natriuretice crescute.

Diabetul și moartea subită cardiacă cu infarct miocardic acut

Pacienții cu diabet au o rată a mortalității secundară MSC semnificativ mai mare (5,9%) decât la cei fără (1,7%) în acest cadru19.

Fibrilația atrială și moartea subită cardiacă

Fibrilația atrială (FA) care complică un IM acut este adesea ignorată, dar ar trebui privită ca o entitate clinică importantă. O meta-analiză a 43 de studii care au inclus 278.854 de pacienți a demonstrat că FA a fost asociată cu o mortalitate crescută la pacienții cu IM (mortality odds ratio, 1,46).20 De fapt, pentru pacienții cu FA nou-apariție datorată IM, mortalitatea a fost mai mare decât la cei fără FA chiar și după ajustarea pentru alți factori de risc. Motivul acestei mortalități mai mari nu este clar. Patomecanismele ipotetizate includ pierderea contracției atriale, frecvența ventriculară rapidă, pierderea sincroniei atrioventriculare și intervalul RR variabil, toate ducând la reducerea debitului cardiac, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica această corelație. Prezența noii FA în contextul IM poate fi, de asemenea, o reflectare a severității IM.

PREZENTAREA CLINICA SI EVALUAREA ARITMIILOR VENTRICULARE DUPA INFARCTUL DE MIOCARD

Prezentarea clinică a pacienților cu aritmii ventriculare atribuibile ischemiei miocardice este variată. Singura manifestare poate fi de fapt SCD, sau persoana afectată poate avea simptome relativ ușoare, cum ar fi palpitații, amețeli, dureri în piept, dispnee sau sincopă.

Pacienții cu un cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil plasat anterior pot primi terapie de la dispozitiv.

Evaluarea inițială pentru aritmiile ventriculare implică teste de sânge pentru a evalua cauzele reversibile, cum ar fi hipoxia, tulburările electrolitice, ischemia recurentă (pentru care markerul este troponina cardiacă) sau insuficiența cardiacă (cu măsurarea peptidelor natriuretice). Monitorizarea cardiacă trebuie inițiată imediat când se suspectează aritmii și trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații. Dacă pacientul are un ICD, este necesară interogarea dispozitivului cât mai curând posibil pentru a identifica dacă terapiile au fost administrate și au fost adecvate și dacă setările dispozitivului trebuie modificate. Trebuie efectuată o ecocardiogramă transtoracică pentru a evalua funcția ventriculului stâng și o angiografie coronariană trebuie luată în considerare dacă sunt prezente semne sau simptome de ischemie coronariană. RMN-ul cardiac poate oferi evaluarea cicatricii miocardice pe baza dovezilor de intensificare întârziată (vezi capitolul 33).

Stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă precoce după infarctul miocardic

Capacitatea actuală de a prezice SCD este suboptimă. În primul an după IM, ratele raportate de MSC sunt de 3% până la 6%. Funcția ventriculară stângă este principalul predictor al riscului de MSC, cu FEVS sub 35% considerată indicatoare a unui risc mai mare. Ghidurile recomandă implantarea ICD la pacienții cu FEVS mai mică de 30% până la 40% și New York Heart Association (NYHA) clasa II sau III și la pacienții cu FEVS mai mică de 30% până la 35% și clasa NYHA I (vezi mai târziu sub Strategii de tratament pentru aritmiile ventriculare). moartea aritmică versus moartea nearitmică.

Două grupuri principale de pacienți pentru care metodele disponibile în prezent nu reușesc să prezică SCD sunt (1) pacienți în

stadii foarte incipiente după un IM și (2) pacienți cu fracțiune de ejecție mai mare de 40%, la care apar majoritatea SCD. În studiul VAlsartan în infarctul miocardic acut (VALIANT), care a inclus 11 256 de pacienți, 83% dintre BSC sau stopuri cardiace resuscitate au avut loc în primele 30 de zile după externare. Această constatare uluitoare evidențiază faptul că o mare parte din această populație vulnerabilă rămâne neprotejată la începutul perioadei de infarct miocardic. Incidența MSC scade cu timpul de la indicele MI și atinge un platou la 1 an, cu rate raportate de 1,5% până la 2% pe an.

Instrumentul ideal de stratificare a riscului ar identifica persoanele cu risc moderat până la mare de TV/FV, dar cu risc scăzut de moarte non-subită. În prezent, niciun instrument nu este ideal pentru stratificarea riscului. Combinarea mai multor modalități de evaluare a riscului, împreună cu istoricul clinic, pare a fi cea mai bună modalitate de a prezice riscul (Figura 28-8). Este crucial să recunoaștem că riscul de MSC este dinamic. Pe măsură ce substratul miocardic se modifică odată cu evenimentele ischemice ulterioare sau cu dezvoltarea fibrozei cardiace sau a insuficienței cardiace congestive, clinicienii trebuie să reevalueze riscul în timp. Un istoric familial de MSC la o rudă de gradul I cu boală coronariană este un alt factor de risc. Odată cu utilizarea tot mai mare a secvențierii

genomului largi, această metodă poate apărea ca parte a screening-ului clinic de rutină în viitor. De interes, într-o cohortă de 972 de pacienți care s-au prezentat cu primul lor IM, dintre care 515 au avut FV și toți au suferit o secvențiere largă a genomului, a fost identificată o asociere cu FV la locusul cromozomial 21q21.22

Fracția de ejecție a ventriculului stâng

Fracția de ejecție a ventriculului stâng este unul dintre cei mai buni predictori disponibili de MSC după MI.21 Dovezile provin din studiile de implantare a ICD pentru prevenirea primară, cum ar fi studiile Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II) și studiile Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Aceste studii au fost concepute pentru a evalua beneficiul ICD la acești pacienți și nu pentru a ajuta la stratificarea riscului. Cu toate acestea, studiile prospective de stratificare a riscului au susținut, de asemenea, o relație puternică între funcția ventriculară și SCD. De exemplu, în studiul ISAR (Improved Stratification of Autonomic Regulation Trial) care a inclus 2343 de supraviețuitori ai IM acut, FEVS sub 30% a prezis mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiacă și MSC la 5 ani.23

Majoritatea pacienților cu IM au păstrat sau ușor redusă funcția ventriculară stângă și, prin urmare, sunt considerați a fi cu risc scăzut de MSC; totuși, SCD apare cel mai adesea la cei cu FEVS mai mare de 40%. În Registrul de arestare circulatorie de la Maastricht, 51% dintre decesele subite au avut loc la cei cu FEVS mai mare de 40%. În consecință, sunt necesare instrumente suplimentare de stratificare a riscului. Ecocardiografia transtoracică este abordarea principală pentru evaluarea funcției ventriculare stângi (vezi capitolul 31). Metodele alternative de imagistică includ imagistica cu radionuclizi, RMN cardiac, SPECT (tomografie computerizată cu emisie de un singur foton) și PET (tomografie cu emisie de pozitroni). RMN cardiac este o modalitate excelentă de a determina densitatea cicatricei (dacă este eterogenă sau densă) și dacă miocardul hibernează (vezi capitolul 33). Cicatricea identificată pe imaginile de studiu se corelează bine cu cartografierea substratului electroanatomic invaziv.24 Dovezile tot mai mari indică faptul că RMN-ul cicatriciei cu contrast, în special pentru a stabili sarcina și eterogenitatea țesutului cicatricial, este un predictor independent al VT/VF25. 32).26 Imagistica cu frecvența deformarii este, de asemenea, o metodă și mai eficientă de predicție a riscului, în special la pacienții cu FEVS peste 35%.27

Ectopie ventriculară

Ectopia ventriculară a fost identificată inițial ca un potențial predictor al rezultatului advers după IM. În studiul GISSI-2 la pacienții cu STEMI, cei cu mai mult de 10 bătăi ectopice ventriculare pe oră au prezentat un risc crescut de MSC.

Trialul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST) a demonstrat că suprimarea PVC-urilor asimptomatice cu agenți de clasa I a dus la suprimarea cu succes a ectopiei ventriculare și a TV, dar a fost asociată cu o mortalitate semnificativ mai mare. În cadrul intervenției percutanate primare, constatările legate de ectopia ventriculară cu rezultatul sunt mixte.

Prin urmare, nu este clar că ectopia ventriculară este un predictor util al MSC. Cu toate acestea, ectopia ventriculară este important de recunoscut, deoarece poate contribui potențial la dezvoltarea cardiomiopatiei. Ablația cu cateter poate fi luată în considerare la pacienții cu mai mult de 10.000 PVC/24 de ore, disfuncție VS sau simptome în curs și o morfologie PVC unică sau dominantă.

Stratificarea riscului neinvaziv

Multe strategii neinvazive au fost evaluate cu scopul de a spori stratificarea riscului MSC. Aceste abordări includ evaluarea alternanților undei T de microvolți, electrocardiografia cu media semnalului, testarea sensibilității baroreflexului și măsurarea turbulenței și variabilității ritmului cardiac.28

Anomaliile de depolarizare ECG pot oferi informații. ECG cu media semnalului poate ajuta la identificarea potențialelor tardive (depolarizare întârziată a miocardului ventricular). Media semnalului reduce zgomotul și poate ajuta la dezvăluirea activării întârziate și prelungite, care poate facilita reintrarea, așa-numitele potențiale târzii. În plus, fracționarea QRS sau modificările duratei QRS (mai mare de 0,12 msec) au fost identificate ca instrumente potențiale de stratificare a riscului. Un studiu efectuat pe 361 de pacienți cu ICD cu disfuncție VS a sugerat că fragmentarea QRS a fost un predictor puternic al evenimentelor aritmice, în timp ce QRS prelungit a fost un predictor al mortalității generale. a fost sugerat ca un marker al labilității repolarizării și un potențial factor de risc pentru TV/FV

Variabilitatea ritmului cardiac este un marker al automatității nodului sinusal, care este modulat de sistemul nervos autonom. Sa dovedit a fi un predictor eficient al mortalității atunci când există un răspuns cronotrop plat. De obicei, este măsurată prin analiza domeniului timp și al frecvenței. Sensibilitatea baroreflexă este un alt marker al tonusului autonom, prin care modificările reflexe ale ritmului cardiac sunt măsurate ca răspuns la modificările tensiunii arteriale. Atât variabilitatea frecvenței cardiace, cât și sensibilitatea baroreflexului au fost evaluate în studiul Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarct (ATRAMI). În acest studiu, răspunsurile afectate care indică funcția autonomă afectată au fost asociate cu o mortalitate crescută.

Turbulența ritmului cardiac este un indice al modificărilor ritmului sinusal după un PVC, care este de obicei urmat de o pauză compensatorie. Răspunsul normal este ca ritmul cardiac să crească și ulterior să încetinească. Deteriorarea acestui răspuns a fost, de asemenea, asociată cu o mortalitate crescută.

Unda T alternans este un marker al heterogenității sau dispersiei electrice în repolarizarea ventriculară și are o valoare predictivă negativă ridicată. Nu este posibil să se măsoare alternanțele undei T la pacienții cu fibrilație atrială, cei cu PVC frecvente și pacienții care nu își pot crește frecvența cardiacă, reducând astfel utilitatea clinică a acesteia. Studiul REFINE a evaluat toți acești parametri la 2 până la 4 săptămâni după IM și din nou la 10 până la 14 săptămâni. În acest studiu prospectiv, evaluarea timpurie nu a prezis mortalitatea, dar evaluarea de 10 până la 14 săptămâni a prezis un risc crescut de MSC sau stop cardiac

resuscitat. Combinația de tulburări ale ritmului cardiac, alternanțe anormale ale undei T și funcție ventriculară stângă sub 50% a avut o valoare predictivă pozitivă scăzută, dar o valoare predictivă negativă bună de 95%.

Alți indicatori, cum ar fi clasa NYHA și dispersia sau variabilitatea QT au, în esență, o sensibilitate prea scăzută pentru a fi predictori utili. Deși dovezile inițiale au fost încurajatoare, majoritatea constatărilor au lipsit de reproductibilitate între diferite studii.1

Stratificarea invazivă a riscului cu testare provocatoare

Constatările testării electrofiziologice (EP) imediat după IM ca metodă de stratificare a riscului sunt mixte. Un număr mare de date sugerează că studiile EP nu îmbunătățesc rezultatele atunci când sunt utilizate pentru a ghida implantarea ICD. Testarea EP poate fi utilă în stabilirea aritmiilor ventriculare cronice și a substratului sau a cicatricii miocardice stabilite. În perioada timpurie post-infarct, protocoalele de stimulare ventriculară oferă o valoare predictivă negativă slabă ca instrument de stratificare a riscului pentru MSC. De exemplu, în MADIT I, pacienții cu un studiu EP negativ, dar cu o fracție de ejecție sub 30% erau încă expuși riscului de MSC. Cu toate acestea, au fost recunoscute limitări pentru câteva dintre studiile cheie. În MADIT II, unele dintre studiile EP au fost efectuate prin intermediul ICD și, ca rezultat, pot oferi mai puține informații de prognostic. În studiile CARISMA și ABCD, FV și TV polimorfă, despre care se crede pe scară largă a fi un rezultat nespecific, au fost clasificate drept un studiu pozitiv. În aceste două studii, stimularea TV a avut specificitate și sensibilitate similare cu cele pentru alternanțele undei T sau variabilitatea ritmului cardiac.

Stimularea TV precoce după IM, dacă rezultatul este negativ, a fost asociată cu un prognostic favorabil pe termen lung în unele studii.31 Din 1910 pacienți care s-au prezentat pentru intervenție coronariană percutanată primară, 128 de pacienți au avut FEVS sub 40% și au fost supuși testării EP cu până la 4 stimuli suplimentari (adică, stimulul ventricular extra prematur prematur progresiv). Testarea EP a fost considerată a fi pozitivă dacă stimulii au indus TV monomorfă și nu FV sau TV polimorfă. La 3 ani, 93% dintre pacienții cu rezultate negative ale studiului EP (n = 80) și 63% dintre cei cu constatări pozitive ale studiului EP (n = 48) au fost lipsiți de deces sau aritmie. Anchetatorii au subliniat importanța protocolului de stimulare ventriculară utilizat, variabilitatea largă a protocoalelor de stimulare utilizate în diferite studii și criteriile considerate pentru a defini un rezultat pozitiv. De asemenea, poate exista o anumită părtinire a operatorului față de utilizarea stimulării VT, în care ar putea fi aplicată o abordare mai agresivă, bazată pe probabilitatea mai mare percepută de operator de prezență a unei aritmii ventriculare la un anumit pacient.

STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU ARITMIILE VENTRICULARE

Tratarea aritmiilor ventriculare asociate cu IM acut depinde de severitatea și frecvența disritmiei și de starea clinică (stabilitatea) pacientului (Figura 28-9). Revascularizarea imediată este cea mai importantă intervenție inițială. Managementul general al aritmiilor ventriculare pentru care revascularizarea a fost fezabilă implică 24 până la 72 de ore de

monitorizare prin telemetrie, atunci când este posibil într-o unitate de îngrijire coronariană. PVC-urile și ritmurile idioventriculare nu trebuie tratate decât dacă PVC-urile sunt un declanșator recurent pentru FV. Este important să se măsoare K+ și magneziul seric, cu completarea după caz, și să se trateze afecțiunile comorbide, cum ar fi insuficiența renală, diabetul și hipertensiunea arterială, atunci când sunt prezente. Tratamentul precoce al

insuficiența cardiacă și introducerea de medicamente precum betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și blocante ale receptorilor de aldosteron (BRA), după caz, dacă funcția ventriculară stângă este deprimată, va ajuta la controlul sau prevenirea aritmiilor ventriculare prin reducerea formării substratului (vezi capitolul 13 și capitolul 36).

Terapie cu defibrilator-cardioverter implantabil

Datele disponibile din studiile randomizate indică faptul că, având în vedere șansa de îmbunătățire a funcției ventriculare ca urmare a titrarii crescute a medicamentelor, reperfuziei și remodelării, este mai bine să așteptați cel puțin 40 de zile după un IM înainte de implantarea unui ICD. În studiul Immediate Risk Stratification Improves Survival (IRIS), în care stratificarea imediată a riscului la 898 de pacienți a fost efectuată la 5 până la 31 de zile după IM, pacienții cu o fracțiune de ejecție sub 40% au fost repartizați aleatoriu să primească fie medicamente, fie medicamente plus terapie ICD (453 față de 445, respectiv). Un studiu de urmărire al pacienților cu o FEVS medie de 34% timp de 37 de luni nu a găsit nicio diferență în mortalitatea totală la 1, 2 și, respectiv, 3 ani. Beneficiul terapiei cu ICD în reducerea SCD a fost anulat de ratele ridicate de deces nearitmic. Aceste rezultate au fost foarte asemănătoare cu cele din Defibrilator in Acute Myocardial Infarct Trial (DINAMIT).32

Terapia ICD este eficientă pentru reducerea mortalității mai târziu după infarct miocardic, moment în care se stabilește cicatricea vindecată și, ca rezultat, un substrat diferit față de stadiile incipiente după infarct miocardic. ICD-urile și îmbunătățirile terapiilor pentru IM acut și cronic au contribuit probabil la o frecvență redusă de resuscitare pentru stop cardiac în afara spitalului cauzat de aritmii ventriculare letale cu 33% în Țările de Jos.33

Excepțiile de la așteptarea cu 40 de zile înainte de implantarea ICD care ar trebui luate în considerare sunt absența opțiunilor de revascularizare, apariția TV la un pacient care urmează deja terapie medicală maximă, lipsa dovezilor de viabilitate miocardică și un stop cardiac anterior în afara spitalului în care nu a putut fi identificată nicio leziune vinovată clară de stenoză/ocluzie coronariană.

ICD-urile sunt considerate la 40 de zile după IM acut dacă funcția ventriculară stângă este mai mică de 35%. Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără ICD poate fi luată în considerare după ce terapia medicală a fost optimizată la pacienții la care insuficiența cardiacă congestivă clasa II sau III NYHA, durata QRS mai mare de 120 msec sau morfologia fasciculului stâng cu funcție ventriculară stângă redusă sub 35% este încă prezentă21. Pennsylvania) când pacientul este considerat cu risc deosebit de ridicat.

Terapie medicamentoasă antiaritmică

Tratamentul profilactic cu antiaritmice la pacienții considerați a fi cu risc crescut de evenimente cardiace nu este recomandat. Dacă apar aritmii ventriculare, în ciuda revascularizării și a terapiei medicale, așa cum sa discutat, atunci pot fi luate în considerare antiaritmice precum amiodarona sau lidocaina în faza acută. Antiaritmicele de clasa 1C sunt contraindicate în cazul ischemiei miocardice datorită potențialului lor proaritmic. Dacă apar aritmii ventriculare în ciuda tuturor celor de mai sus, în cazul ischemiei persistente, atunci pot fi utile alte metode de optimizare temporară a perfuziei miocardice, cum ar fi cu o pompă cu balon intra-aortic.

Ablația cu cateter a aritmiilor ventriculare tinde să nu fie foarte eficientă în etapele imediate după un IM acut, dar și-a dovedit eficacitatea în TV cronică stabilită (vezi sub Ablația cu cateter, în continuare). Anestezia epidurală toracală sau denervarea simpatică cardiacă este eficientă în reducerea frecvenței aritmiilor ventriculare care apar ca urmare a

furtuna electrica si mortalitatea in cardiomiopatia ischemica stabilita. Simpatectomia toracică implică în prezent îndepărtarea chirurgicală a ganglionilor simpatici paravertebrali stângi sau bilaterali din treimea inferioară a ganglionului stelat la T4. O altă terapie potențială de neuromodulație, cum ar fi stimularea măduvei spinării, s-a arătat promițătoare în reducerea aritmiilor ventriculare în contextul ischemiei miocardice în modelele pre-clinice; studiile clinice s-au dovedit a fi sigure, dar nu au demonstrat încă o eficacitate similară.34,35 Plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară și transplantul sunt ultimele opțiuni de luat în considerare pentru aritmiile ventriculare intratable, refractare la toate celelalte terapii.

Ablația cu cateter

Ablația cu cateter pentru aritmiile ventriculare cronice secundare cicatricii reduce recurența aritmiei ventriculare. Ablația cu cateter implică cartografierea electroanatomică în sinus sau ritmul ritmat pentru a identifica cicatricea. Cartografierea ritmului implică stimularea într-o zonă considerată a fi locul potențial al TV și compararea ritmului stimulat cu modelul clinic TV. Țintele pentru ablația cu cateter implică identificarea zonelor predispuse la conducere lentă, inclusiv zonele cu potențiale tardive și fracționare. Maparea antrenamentelor se poate face dacă TV este tolerată hemodinamic. Libertatea de un an de recidivă a tahicardiei ventriculare este de aproximativ 72%.36 Ratele ridicate de recurență după ablația cu cateter sunt asociate cu fracție de ejecție mai mică, insuficiență cardiacă avansată și modele morfologice TV multiple.

DEFECTE DE CONDUCȚIE DERIVATE DIN INFARCTUL ACUT DE MIOCARDIE

Defecte de conducere atrioventriculară

Blocul atrioventricular (AV) de grad înalt în timpul IM acut apare rar, dar este asociat cu o mortalitate ridicată. Probabilitatea dezvoltării blocului AV pare să se coreleze cu severitatea insultei ischemice. Blocul AV tinde să apară ca urmare a ocluziei fie a arterei coronare drepte, fie a LAD secundară unei ocluzii de ramură septală (Figura 28-10). Patomecanismul pentru blocul AV de grad înalt pare a fi multifațetat. Acest defect de conducere poate fi

consecința ischemiei directe a nodului AV, deși o astfel de ischemie trebuie să fie severă, deoarece nodul în sine este relativ bine protejat de capsula sa fibroasă și de depozitele mari de glicogen intracelular. Blocul AV de grad înalt poate rezulta și din reflexul Bezold-Jarisch, în care aferentele parasimpatice de pe peretele inferoposterior al ventriculului stâng sunt activate, rezultând o bradicardie reflexă și bloc AV.

În ciuda progreselor semnificative în îngrijirea sindromului coronarian acut (SCA), mortalitatea în spital asociată cu blocul AV de grad înalt este semnificativă și probabil este legată de severitatea infarctului. Cu toate acestea, în era intervenției coronariene percutanate primare (ICP), mortalitatea la pacienții care supraviețuiesc până la externarea din spital este similară cu cea a celor fără bloc AV. Incidența combinată a blocului AV de gradul II Mobitz de tip II și a blocului AV de gradul trei variază între 2% și 4%. Unele studii raportează un rezultat mai rău pentru blocul AV de grad înalt dacă este asociat cu ocluzia LAD. Blocul AV de grad înalt care apare ca urmare a ocluziei LAD duce de obicei la bloc infra-Hisian. Într-un registru danez de 2073 de pacienți cu STEMI tratați cu PCI primară și urmăriți timp de trei ani, bloc AV de grad înalt s-a dezvoltat la 67 de pacienți, dintre care 25 au murit.37 În acest ultim grup, timpul median până la deces a fost de 1,5 zile, iar decesul a survenit după 48 de ore la doar 9% dintre cei la care s-a dezvoltat bloc AV. Printre pacienții care au supraviețuit peste 30 de zile, prognosticul a fost același cu cel pentru pacienții fără bloc AV. Factorii asociați cu dezvoltarea blocului AV includ înaintarea în vârstă, hipertensiunea arterială și diabetul.

Deciziile cu privire la momentul intervenției pentru blocul AV de grad înalt pot fi complexe. Blocul poate fi tranzitoriu, iar dacă reperfuzia are loc rapid, tratamentul poate să nu fie necesar. Dacă starea clinică a pacientului este instabilă, fără un ritm de evadare stabil și dacă sunt prezente semne de compromis hemodinamic, atunci trebuie luată în considerare intervenția. Firele de stimulare temporară nu sunt lipsite de complicații, cum ar fi infecția, tamponarea cardiacă, incapacitatea de a captura, dislocarea și precipitarea aritmiei ventriculare.

Diverse grupuri de investigatori au studiat beneficiile optării imediate pentru stimularea permanentă în detrimentul inserării unui sistem de stimulare temporară. Această abordare poate oferi un beneficiu de supraviețuire pe termen scurt în spital, dar se pare că rata mortalității la externare este similară. Dacă blocul AV este rezultatul tonusului parasimpatic crescut, al eliberării de adenozină sau al fluxurilor de potasiu, atunci blocul AV poate fi tranzitoriu, cum ar fi în cazul unei ocluzii a arterei coronare drepte. Este mai probabil să fie permanentă cu o ocluzie LAD, din motivele descrise mai devreme.37 Prezența unui ritm de evadare stabil elimină necesitatea intervenției, iar monitorizarea prin telemetrie poate fi adecvată, permițând timp blocului AV să se rezolve potențial. Tratarea blocului AV de grad înalt cu agenți inotropi sau atropină poate fi problematică, deoarece creșterea frecvenței cardiace poate agrava conducția AV, ducând la o bradicardie mai profundă.

Bundle Branch Block

Definirea suplimentară a blocului de ramificație (BBB) asociat cu IM poate fi utilă în legătură cu semnificația prognostică, cum ar fi stânga versus dreapta, durata și momentul apariției. BBB poate fi asociat temporar cu IM sau persistent. Un studiu care a examinat BBB asociat cu IM acut a inclus 5570 de pacienți, dintre care 964 (17%) aveau BBB (nou și identificați anterior); Au fost raportate rate de mortalitate la 30 de zile și la 7 ani.38 BBB a fost asociată cu creșterea vârstei și afecțiunilor comorbide, cum ar fi diabetul și insuficiența cardiacă în timpul spitalizării. În comparație cu cei cu BBB drept (RBBB), pacienții cu BBB stâng (LBBB) au prezentat o prevalență mai mare a condițiilor comorbide. De asemenea, dacă LBBB a fost nou, a fost asociat cu o mortalitate mai mare atât la 30 de zile, cât și la 7 ani. Momentul de apariție și durata blocului de ramură a fasciculului au semnificații prognostice diferite, iar prezența BBB poate ajuta la stratificarea riscului.

REZUMAT

MSC secundară IM continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică. În ciuda progreselor substanțiale în tratamentul ischemiei miocardice, într-o proporţie semnificativă de pacienți, MI poate fi complicată prin boala sistemului de conducere sau aritmii ventriculare sau precipitarea SCD. Sunt necesare eforturi continue pentru a identifica și optimiza tehnicile de stratificare a riscurilor.

Referințe

Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.: 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society (ESC). Avizat de: Asociația Europeană pentru Cardiologie Pediatrică și Congenitală (AEPC), Eur Heart J 36(41):2793-2867, 2015.

Subirana MT, Juan-Babot JO, Puig T, et al.: Specific characteristics of sudden death in a Mediterranean Spanish population, Am J Cardiol 107:622-627, 2011.

GoldbergerJJ, Buxton AE, Cain MO și colab.: Stratificarea riscului pentru moartea cardiacă subită aritmică: Identificarea blocajelor rutiere, Circulation 123:2423-2430, 2011.

Janse MJ, Wit AL: Mecanisme electrofiziologice ale aritmiilor ventriculare rezultate din ischemie și infarct miocardic, Physiol Rev 69:1049-1169, 1989.

Shivkumar K, Deutsch NA, Lamp ST, et al.: Mechanism of hypoxic K loss in rabbit ventricle, J Clin Invest 100:1782-1788, 1997.

Harris AS, Bisteni A, Russell RA, et al.: Factori excitatori în tahicardia ventriculară rezultată din ischemia miocardică; potasiu un excitant major, Science 119:200-203, 1954.

Vaseghi M, Shivkumar K: Rolul sistemului nervos autonom în moartea subită cardiacă, Prog Cardiovasc Dis 50:404-419, 2008.

BourkeT, Vaseghi M, Michowitz Y, și colab.: Modularea neuraxială pentru aritmiile ventriculare refractare: valoarea anesteziei epidurale toracice și denervarea simpatică cardiacă stângă chirurgicală, Circulation 121:2255-2262, 2010.

Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, et al.: Denervarea simpatică cardiacă la pacienții cu aritmii ventriculare refractare sau furtună electrică: urmărire intermediară și pe termen lung, Ritmul cardiac 11:360-366, 2014.

Vaseghi M, Lellouche N, Ritter H, Fonarow GC, et al.: Mode and mechanisms of death after orthotopic heart transplantation, Heart Rhythm 6:503-509, 2009.

Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD și colab.: Incidența și rezultatele asociate cu tahicardia sau fibrilația ventriculară la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare, JAMA 301:1779-1789, 2009.

Mehta RH, Yu J, Piccini JP și colab.: Semnificația prognostică a tahicardiei sau fibrilației ventriculare susținute postprocedurale la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare (din studiul HORIZONS-AMI), Am J Cardiol 109:805-812, 2012.

Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD și colab.: Relația tahiaritmiilor ventriculare susținute cu rezultatele la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate primare cu risc de bază variat, Am Heart J 161:782-789, 2011.

Bougouin W, Marijon E, Puymirat E și colab.: Incidența morții subite cardiace după fibrilația ventriculară care complică infarctul miocardic acut: O analiză de 5 ani a cauzei de deces a registrului FAST-MI 2005, Eur Heart J 35:116-122, 2004.

Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, Platonov PG: Predictori ai fibrilației ventriculare la reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de ST tratați prin intervenție coronariană percutanată primară, Am J Cardiol 115:417-422, 2015.

Alahmar AE, Nelson CP, Snell KI și colab.: Stop cardiac resuscitat și prognostic după infarct miocardic, Heart 100:1125-1132, 2014.

Demirel F, Rasoul S, Elvan A, et al.: Impact of out-of-spital stop cardiac due to ventricular fibrillation in patients with ST-deviation myocardial infarct admited for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 4: 26-153.

Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, și colab.: Relația dintre tahicardia ventriculară nesusținută după sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST și moartea subită cardiacă: Observații din eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST (MERC36) 36) studiu controlat randomizat, Circulation 122:455-462, 2010.

Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, și colab.: Moarte subită cardiacă după infarct miocardic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, Heart Rhythm 7:1396-1403, 2010.

Jabre P, Roger VL, Murad MH și colab.: Mortalitatea asociată cu fibrilația atrială la pacienții cu infarct miocardic: O revizuire sistematică și meta-analiză, Circulation 123:1587-1593, 2011.

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, și colab.: 2012 ACCF/AhA/HRS actualizare axată încorporată în ghidurile ACCF/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, Cardul Asociației Cardiologice și Task Force, Colli J Heart Association 61:e6-e75, 2013.

Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A și colab.: Studiul de asociere la nivel de genom identifică un locus de susceptibilitate la 21q21 pentru fibrilația ventriculară în infarctul miocardic acut, Nat Genet 42:688-691, 2010.

Bauer A, Barthel P, Schneider R și colab.: Improved Stratification of Autonomic Regulation pentru predicția riscului la pacienții post-infarct cu funcție ventriculară stângă conservată (ISAR-Risk), Eur Heart J 30:576-583, 2009.

Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, și colab.: Identificarea noninvazivă a canalelor de conducere legate de tahicardia ventriculară folosind imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast la pacienții cu infarct miocardic cronic: Comparație între cartografierea cicatricilor cu intensitatea semnalului și maparea tensiunii endocardice, J Am Coll.

Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, și colab.: Eterogenitatea țesutului infarctului evaluat cu RMN îmbunătățit cu contrast prezice aritmia ventriculară spontană la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și defibrilator cardiovertor implantabil, Circ Cardiovasc Imaging 20:2908, 23-1090.

Bertini M, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V: Rolul emergent al imagistică multimodală pentru a evalua pacienții cu risc de moarte subită cardiacă, Circ Cardiovasc Imaging 5:525-535, 2012.

Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH și colab.: Ecocardiografia de tulpină îmbunătățește predicția riscului de aritmii ventriculare după infarctul miocardic, JACC Cardiovasc Imaging 6:841-850, 2013.

Dagres N, Hindricks G: Stratificarea riscului după infarctul miocardic: fracția de ejecție a ventriculului stâng este suficientă pentru a preveni moartea subită cardiacă? Eur Heart J34:1964-1971, 2013.

Das MK, Maskoun W, Shen C și colab.: QRS fragmentat pe electrocardiograma cu douăsprezece derivații prezice evenimente aritmice la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică, Ritmul cardiac 7:74-80, 2010.

Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW și colab.: Stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă: starea curentă și provocări pentru viitor, Eur Heart J 35:1642-1651, 2014.

Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A și colab.: Supraviețuirea pe termen lung fără aritmie la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă și fără tahicardie ventriculară inductibilă după infarct miocardic, Circulation 129:848-854, 2014.

Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE și colab.: Mecanisme care stau la baza lipsei de efect a terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil asupra mortalității la pacienții cu risc înalt cu infarct miocardic recent: Perspective de la Defibrillation in Acute Myocardial Infarct Trial (DINAMIT), Circulație: 26241226

Hulleman M, Berdowski J, de Groot JR, și colab.: Defibrilatoarele-cardioverter implantabile au redus incidența resuscitării pentru stopul cardiac în afara spitalului cauzat de aritmii letale, Circulation 126:815-821, 2012.

Wang S, Zhou X, Huang B și colab.: Stimularea măduvei spinării protejează împotriva aritmiilor ventriculare prin suprimarea activității neuronale a ganglionului stelat stâng într-un model canin de infarct miocardic acut, Heart Rhythm 12(7):1628-1635, 2015.

Tse HF, Turner S, Sanders P și colab.: Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (studiu SCS HEART): First-in-man experience, Heart Rhythm 12:588-595, 2015.

Tung R, Vaseghi M, Frankel DS și colab.: Libertatea de tahicardie ventriculară recurentă după ablația cu cateter este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu boală cardiacă structurală: Un studiu de grup de colaborare al Centrului Internațional de Ablation VT, Heart Rhythm 12:1997-2007, 2015.

Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S și colab.: Bloc atrioventricular de grad înalt care complică infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST în era intervenției coronariene percutanate primare, Europace 14:1639-1645, 2012.

Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Consuegra-Sanchez L, și colab.: Relația noului bloc de ramură drept sau stângă permanent asupra mortalității pe termen scurt și lung în blocul de ramură a fasciculului infarctului miocardic acut și infarctul miocardic, Am J Cardiol 116(7): 1003-1015.

Epidemiologia și managementul sângerării în infarctul miocardic acut

Sunil V. Rao

INTRODUCERE

Rezultatele clinice după sindromul coronarian acut (SCA) s-au îmbunătățit semnificativ în timp. O proporție semnificativă a reducerii mortalității a fost rezultatul dezvoltării și adoptării unor terapii anticoagulante și antiplachetare puternice, cuplate cu stratificarea riscului invaziv la pacienții cu risc ridicat (vezi capitolul 13). În plus, utilizarea strategiilor de prevenire secundară pentru a controla factorii de risc a îmbunătățit și mai mult rezultatele pe termen lung (a se vedea capitolul 34). Deși medicamentele antitrombotice reduc riscul de evenimente ischemice recurente, ele cresc riscul de sângerare și nevoia de transfuzie de sânge. În mod paradoxal, evenimentele hemoragice sunt asociate cu un risc mai mare ulterior de infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral, tromboză stent și deces.1 Studiile randomizate de „strategii de evitare a sângerării" (BAS) la pacienții cu SCA au demonstrat o reducere a evenimentelor adverse, inclusiv a mortalității. pentru a îmbunătăți în continuare rezultatele. Acest capitol rezumă epidemiologia și managementul evenimentelor de sângerare în SCA și IM.

EPIDEMIOLOGIA SÂNGERĂRII

Incidența raportată a sângerării: influența definițiilor

Incidența raportată a evenimentelor hemoragice majore în rândul pacienților cu SCA variază foarte mult în funcție de definiția utilizată, fidelitatea cu care sunt identificate evenimentele, tipurile de terapii antitrombotice utilizate și dacă se urmărește stratificarea

riscului invaziv cu revascularizare. Înainte de a discuta despre incidența sângerării în SCA, este important să revizuim modul în care este definită sângerarea. Există mai multe scheme, dar câteva au fost utilizate în mod constant pentru a identifica evenimentele de sângerare în studiile randomizate sau registrele care includ pacienți cu SCA. Evenimentele hemoragice, așa cum sunt definite de mai multe dintre aceste sisteme de clasificare, au fost, de asemenea, corelate cu alte evenimente adverse, cum ar fi infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral, tromboza stent și deces (vezi secțiunea despre Sângerare și Rezultate).

Cele mai multe definiții ale sângerării sunt alcătuite din elemente de date specifice care se încadrează în general în trei categorii: modificări ale hemoglobinei sau ale hematocritului; evenimente clinice (de exemplu, sângerare gastrointestinală sau hemoragie intracraniană); și consecințe (de exemplu, transfuzie de sânge sau sângerare fatală). Definițiile extreme ale sângerării s-ar putea concentra numai pe modificările hemoglobinei sau pe evenimentele clinice și fie ar putea „arunca plasa” prea larg – adică să identifice evenimente care nu ar fi considerate evenimente de sângerare de către majoritatea clinicienilor sau prea îngust, identificând doar cele mai severe evenimente hemoragice și omitând alte evenimente mai puțin severe, dar importante din punct de vedere clinic. Majoritatea definițiilor includ combinații ale tuturor celor trei categorii. Tabelul 29-1 prezintă definițiile de sângerare utilizate în mod obișnuit în studiile și registrele randomizate.

Definiții stabilite

Tromboliza în infarctul miocardic și utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor ocluzate Definiții

Din punct de vedere istoric, definițiile cele mai frecvent utilizate au fost scalele de sângerare Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) și Utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor ocluse (GUSTO). Definiția TIMI a fost dezvoltată în contextul terapiei fibrinolitice pentru IM cu supradenivelarea ST (STEMI) și s-a bazat în general pe scăderea hemoglobinei.3 Categorizarea pentru sângerare TIMI a constat inițial în sângerare minimă, minoră și majoră, definită în funcție de gradul de modificare a hemoglobinei. Deoarece hemoragia intracraniană este cea mai de temut complicație a terapiei fibrinolitice, aceasta a fost inclusă ca parte a definiției de sângerare majoră TIMI. De la dezvoltarea sa inițială, definiția sângerării TIMI a evoluat pentru a include un calificativ care bazează scăderea necesară a hemoglobinei pe dacă a avut loc un eveniment de sângerare evident clinic (Tabelul 29-1). Definiția GUSTO a fost dezvoltată și în contextul terapiei fibrinolitice pentru STEMI și sa bazat exclusiv pe evenimente clinice. Sângerarea GUSTO este clasificată ca ușoară, moderată sau severă și, din nou, hemoragia intracraniană este considerată severă conform definiției GUSTO. Alte definiții enumerate în Tabelul 29-1 combină elemente ale definițiilor TIMI și GUSTO și adaugă altele (de exemplu, hematom la locul de acces).

Existența definițiilor multiple de sângerare contribuie la variațiile ratelor raportate de sângerare. Atunci când în același studiu sunt utilizate două sau mai multe definiții,

evaluarea siguranței unei strategii de management poate fi confuză. Un exemplu în acest sens este procesul SYNERGY, care

IV

Complicații în spital și evaluare

TABELUL 29-1 Eșantion de definiții ale sângerării în studiile clinice și registrele privind sindromul coronarian acut

a comparat enoxaparina cu heparina nefracționată la 9978 de pacienți cu SCA fără supradenivelare persistentă a segmentului ST, care urmau să fie supuși unei stratificări invazive precoce a riscului.4 Obiectivul principal de eficacitate a fost decesul la 30 de zile

sau IM; obiectivul principal de siguranță a fost sângerarea definită în funcție de scalele TIMI și GUSTO. Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește decesul la 30 de zile sau IM între cele două strategii; cu toate acestea, datele de sângerare au arătat constatări disparate. Nu a existat o diferență semnificativă în ratele de sângerare severă GUSTO sau de transfuzie (de exemplu, sângerare moderată GUSTO), dar a existat un exces semnificativ de sângerare majoră TIMI în rândul pacienților cărora li sa administrat enoxaparină. Aceste rezultate au contestat orice concluzie fermă cu privire la siguranța relativă a enoxaparinei față de heparina nefracționată și au subliniat influența definiției asupra ratelor de sângerare raportate.

Captarea evenimentelor de sângerare

Un alt factor care poate afecta incidența sângerării este metodele de detectare a evenimentelor. Studiile clinice folosesc adesea comitete independente de evenimente clinice care analizează documentele sursă (schele medicale) pentru a detecta evenimentele adverse. Acest lucru minimizează riscul de părtinire la nivel de amplasament. În schimb, registrele, în general, nu folosesc adjudecarea și se bazează pe evenimentele identificate pe site. Acest lucru este valabil mai ales pentru registrele în care scopul principal este îmbunătățirea calității, mai degrabă decât compararea eficacității unui tratament cu altul. Ca atare, ratele de sângerare sunt adesea mai mari în studiile clinice decât în registre, în ciuda includerii pacienților cu risc mai mare în acestea din urmă. De exemplu, rata sângerării majore postprocedurale în rândul pacienților care au suferit intervenție coronariană percutanată primară (ICP) pentru STEMI atribuiți heparină nefracționată plus inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa în studiul HORIZONS-MI a fost de 8,4%,5 în timp ce rata sângerării în rândul pacienților care au fost supuși studiului primar al Registrului National Cardiovascular PCI de 8,4%. registrul a fost de aproximativ 4% până la 5%.6 Cu siguranță, această diferență este determinată în parte de diferențele dintre definiții, dar este probabil cauzată și de variații în modul în care evenimentele au fost identificate și raportate.

Bleeding Academic Research Consortium Definiție

Pentru a depăși unele dintre provocările prezentate de diferite definiții ale sângerării, mai multe grupuri au încercat să dezvolte o abordare standardizată pentru clasificarea și raportarea evenimentelor de sângerare. În loc să dezvolte o nouă definiție, Consorțiul de Cercetare Academică (ARC) a propus o listă de elemente de date standardizate care ar trebui să fie înregistrate în formularul de raport de caz pentru un studiu clinic al terapiei antitrombotice ale elementelor de colectare a datelor (ACS7). fie raportate separat, fie combinate pentru a reconstrui alte definiții ale sângerării. ARC, care inițial a fost format din membri din patru organizații academice de cercetare care au proiectat și executat studii pivot de stenturi cu diluare de medicamente, a dezvoltat un set de definiții standardizate pentru obiectivele utilizate în studiile cu stent coronarian.8 Sângerarea periprocedurală nu a fost luată în considerare în deliberările lor inițiale; cu toate acestea, iterațiile ulterioare ale ARC au dezvoltat definiții pentru punctele finale de sângerare pentru studiile SCA, studiile cu valve transcateter și studiile privind boala arterială periferică. Definiția Bleeding

Academic Research Consortium (BARC) a sângerării pentru utilizare în studiile ACS este prezentată în Tabelul 29-2.1.

Incidenţă de sângerare

După luarea în considerare a diferenţelor de definiţii între studii, incidenţa estimată a sângerării în timpul acute

TABELUL 29-2 Bleeding Academic Research Consortium Definiția sângerării

Tip 0: fără sângerare

Tip 1: sângerare care nu poate fi acționată și nu determină pacientul să caute efectuarea neprogramată de studii, spitalizare sau tratament de către un profesionist din domeniul sănătății; poate include episoade care conduc la auto-întreruperea terapiei medicale de către pacient fără a consulta un profesionist din domeniul sănătății

Tip 2: orice semn evident de hemoragie (de exemplu, mai multă sângerare decât ar fi de așteptat pentru o circumstanță clinică, inclusiv sângerare găsită numai prin imagistică) care nu îndeplinește criteriile pentru tipul 3, 4 sau 5, dar care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii: (1) necesită intervenție nechirurgicală, medicală, spitalizare sau (2) care duce la un nivel de îngrijire profesională sau medicală crescută (2)3. evaluarea

Tip 3

Tip 3a

Sângerare evidentă plus scădere a hemoglobinei de 3 până la <5 g/dL (cu condiția ca scăderea hemoglobinei să fie legată de sângerare), corectată pentru transfuzie

Orice transfuzie cu sângerare evidentă

Tipul 3b

Sângerare evidentă plus scădere a hemoglobinei > 5 g/dL (cu condiția ca scăderea hemoglobinei să fie legată de sângerare), corectată pentru transfuzie

Tamponadă cardiacă

Sângerare care necesită intervenție chirurgicală pentru control (exclusiv dentară/nazală/cutanată/hemoroizi)

Sângerare care necesită agenți vasoactivi intravenos

Tip 3c

Hemoragie intracraniană (nu include microsângerări sau transformare hemoragică, include intraspinală)

Subcategorii confirmate prin autopsie sau imagistică sau puncție lombară

Sângerare intraoculară compromite vederea

Tip 4: sângerare legată de CABG

Sângerări intracraniene perioperatorii în 48 de ore

Reoperație după închiderea sternotomiei în scopul controlării sângerării

Transfuzie de >5 U de sânge integral sau de celule roșii din sânge într-o perioadă de 48 de ore

Debitul tubului toracic >2 L într-o perioadă de 24 de ore

Tip 5: sângerare fatală

Tip 5a

Sângerare letală probabilă; fără autopsie sau confirmare imagistică, dar clinic suspect

Tip 5b

Sângerare fatală definitivă; sângerare evidentă sau autopsie sau confirmare imagistică

CABG, bypass coronarian.

managementul SCA este între 1% și 12%; orice încercare de a raporta un singur număr, deoarece rata complicațiilor hemoragice legate de SCA este probabil să induce în eroare. Mai mult, incidența sângerării la pacienții cu SCA se poate modifica odată cu evoluția terapiei în timp și poate fi în scădere.9 Se pot folosi fie studii clinice, fie registre pentru a estima incidența sângerării. În studiul SYNERGY, care a inclus pacienți cu SCA care au suferit o strategie invazivă timpurie, rata sângerărilor majore sau severe a variat între 2,7% (GUSTO severă) și 9,1% (TIMI major) în rândul pacienților alocați la enoxaparină. În mod similar, în studiul PLATO, ratele sângerării majore TIMI și ale sângerării majore PLATO definite de protocol au fost de 7,9% și, respectiv, 11,6%, în rândul pacienților alocați la ticagrelor.10 O altă sursă de informații despre complicațiile hemoragice sunt datele din registru. complicații hemoragice (a se vedea tabelul 29-1 pentru definiții). Incidența sângerării în acest registru este de 10,8%.11 Clinicienii ar trebui să cunoască factorii care influențează raportarea ratelor de sângerare și fie să folosească o definiție pentru a-și cerceta propria practică, fie să participe la un registru ACS, cum ar fi registrul ACTION-Get With the Guidelines, pentru a primi date de sângerare pe baza unei medii de referință a pacienților lor.

Factori de risc pentru complicațiile hemoragice

Prezența a numeroase studii clinice și baze de date de registru a creat o bază profundă de cunoștințe cu privire la factorii de risc și indicatorii de risc asociați cu complicațiile

hemoragice în SCA. Un risc major pentru sângerare este utilizarea procedurilor invazive, cum ar fi cateterismul cardiac, intervenția coronariană percutanată și bypass-ul arterei coronare (CABG), care agravează riscul de sângerare la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice puternice. Adoptarea pe scară largă a acestor proceduri a condus la o clasificare largă a sângerării fie în „sângerare legată de site-ul de acces" și „sângerare legată de site-ul de acces". Această clasificare facilitează, de asemenea, gruparea BAS, care poate fi direcționată către locul de acces vascular sau sistemic (vezi secțiunea Strategii de evitare a sângerării). Proporția de sângerare legată de locul de acces vascular pare să varieze în funcție de prezentarea clinică a pacientului. În contextul SCA, pacienții cu SCA fără supradenivelare a ST (NSTE) au o proporție mai mare de sângerare la locul de acces. Această observație este confirmată de datele din registru și de studiile clinice randomizate. De exemplu, în registrul Cath-PCI al Registrului Național de Date Cardiovasculare, dintre evenimentele de sângerare care au apărut la pacienții cu NSTE-ACS cărora li s-a efectuat PCI, două treimi dintre sângerări nu au fost legate de locul de acces.12 În mod similar, în studiul RIVAL, care a comparat accesul radial cu femural la 7022170% dintre pacienții cu ACSACS (>NSTE) două treimi din sângerările majore nu au avut legătură cu locul de acces vascular.13 În schimb, pacienții cu STEMI nu numai că au o rată mai mare de sângerare, dar o proporție mai mare dintre acești pacienți (~50%) au sângerare legată de locul de acces vascular. Aceste diferențe sunt probabil legate de utilizarea mult mai mare a PCI și de terapia antitrombotică intensă asociată în rândul pacienților cu STEMI.

Scoruri de risc pentru sângerare

Pe lângă prezentarea clinică, modelele de risc publicate pentru sângerare au identificat o varietate de caracteristici demografice și clinice care sunt asociate cu un risc mai mare de complicații ale sângerării. Deoarece cele mai multe evenimente de sângerare în SCA apar devreme, fie în timpul spitalizării index, fie în decurs de 30 de zile, majoritatea acestor modele au folosit sângerarea în spital sau de 30 de zile ca rezultat primar. Un model de predicție a sângerării utilizat în mod obișnuit este unul derivat din studiile clinice ACUITY și HORIZONS-MI, care au examinat o strategie de bivalirudină la pacienții cu NSTE-ACS sau, respectiv, STEMI, care au suferit PCI primară.14 Ambele studii au folosit aceeași definiție a sângerării, iar studiile combinate au constat din 17,421 pacienți. Rata globală a sângerărilor majore non-CABG a fost de 7,4%. Covariabilele inițiale asociate independent cu sângerarea au inclus vârsta, sexul feminin, creatinina serică crescută, numărul crescut de leucocite, anemie preexistentă, NSTEMI și STEMI. O covariabilă de tratament - utilizarea heparinei plus un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa - a fost, de asemenea, un predictor semnificativ. Modelul are o discriminare rezonabilă, cu un indice c de 0,74. Bunătatea potrivirii a fost evaluată prin compararea sângerării prezise cu cele observate. În cele din urmă, a fost dezvoltat un scor de risc întreg pentru utilizare la pat (Figura 29-1). Un alt model a fost derivat din registrul CRUSADE, care este utilizat pentru ajustarea riscului într-un registru de îmbunătățire a calității ACS.15 Acest model a inclus

numai pacienții cu NSTE-ACS și nu au inclus variabilele de tratament, astfel încât rezultatele hemoragiilor la nivel de site să poată fi evaluate și să permită modificări ale procesului

pentru a reduce riscul de sângerare în centrele cu rate ridicate de sângerare. Folosind 71.277 de pacienți ca set de date de dezvoltare și 17.857 de pacienți ca set de date de validare, investigatorii au identificat opt predictori independenți de sângerare majoră (definiți conform registrului; vezi Tabelul 29-1). Acești indicatori de risc au inclus hematocritul inițial, clearance-ul inițial al creatininei, ritmul cardiac inițial, sexul feminin, insuficiența cardiacă la prezentare, tensiunea arterială sistolică inițială, boală vasculară anterioară și diabetul zaharat. Indicii c din cohortele de dezvoltare și validare au fost 0,72 și, respectiv, 0,71. Similar cu scorul de risc la patul ACUITY, anchetatorii au dezvoltat scorul de risc de sangerare „CRUSADE” (disponibil la http://www.crusadebleedingscore.org), care a aratat o crestere a probabilitatii prezise pe masura ce scorul a crescut.

Aceste modele publicate au în comun anumiți predictori ai sângerării, și anume boala renală cronică, anemie și sexul feminin (Tabelul 29-3). Boala cronică de rinichi predispune probabil la sângerare prin clearance-ul redus al agenților antitrombinici (în special cei care sunt eliminati predominant renal) și disfuncția trombocitară. Anemia este probabil un marker al sângerării oculte care poate fi exacerbată în contextul agresivității.

terapie antitrombotică. În plus, anemia inițială poate crește probabilitatea transfuziei de sânge, care este un element al definiției sângerării în multe studii (vezi Tabelul 29-1). Mecanismul care stă la baza asocierii dintre sexul feminin și riscul mai mare de sângerare nu a fost încă elucidat. Femeile care prezintă SCA au mai multe șanse să fie mai în vârstă, să aibă o masă corporală mai mică și să aibă funcție renală afectată. Ca atare, supradozajul cu medicamente antitrombotice poate fi responsabil pentru un anumit grad de risc crescut (vezi secțiunea Strategii preventive); cu toate acestea, acest lucru nu pare să explice pe deplin asocierea aparentă independentă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege dacă există cauze reversibile ale sângerării la femeile cu SCA.

COMPLICAȚII ȘI REZULTATE CU SANGARE

Rezultate clinice și nonclinice asociate

Rezultate clinice

Mai multe studii descriu o asociere între sângerare (indiferent de definiție) în populația cu SCA și rezultate adverse, inclusiv deces, IM, accident vascular cerebral, revascularizare neplanificată și tromboza stent. Unul dintre cele mai timpurii studii în SCA a fost publicat de Moscucci și colegii săi, care au examinat registrul GRACE.16 Din 24.045 de pacienți cu SCA (inclusiv angină instabilă, NSTEMI și STEMI), 3,9% au avut un eveniment hemoragic (4,8% în STEMI, 4,7% în NSTEMI, 4,7% și angină instabilă). Similar cu studiile anterioare, vârsta înaintată, sexul feminin, insuficiența renală și antecedentele de sângerare au fost asociate cu un risc crescut de sângerare. După ajustarea pentru potențiali factori de confuzie, sângerarea majoră, așa cum este definită de registrul GRACE, a fost asociată cu o mortalitate mai mare în spital. Rezultatele pe termen mediu au fost examinate într-o varietate de studii folosind diferite definiții ale sângerării. Într-o analiză a lui Rao și colegii care a examinat 26.452 de pacienți cu SCA înrolați în studiile PURSUIT, PARAGON B și GUSTO IIb, a existat o

creștere treptată a riscului între severitatea sângerării GUSTO și moartea la 30 de zile și la 6 luni. colegii20 descriu o asociere semnificativă între definițiile OASIS, ACUITY și SCA canadiene ale sângerării majore la pacienții cu SCA și rezultate adverse pe termen scurt și lung, inclusiv accident vascular cerebral și tromboza stent. În ceea ce privește o definiție „standardizată", Ndrepepa și colegii au examinat asocierea dintre sângerarea definită de BARC și mortalitatea la 1 an și au descoperit că sângerarea BARC de tip 2 sau mai mare a fost asociată cu o mortalitate la 1 an semnificativ mai mare în comparație cu tipul 0 (fără sângerare), cu un raport de risc ajustat de 2,72,21.

Din cauza diferențelor ușoare în definițiile hemoragiilor între studii, este tentant să se compare impactul prognostic al diferitelor scale. Rao și colegii săi au examinat 15.898 de pacienți din două studii clinice ACS care au folosit atât definițiile GUSTO, cât și TIMI ale sângerării pentru a clasifica severitatea sângerării.22 Când a fost aplicată separat, fiecare scală a identificat pacienții ca având evenimente hemoragice care au fost ratate de cealaltă scală. În plus, atât sângerarea GUSTO, cât și TIMI au fost asociate cu un risc crescut de deces la 30 de zile sau IM atunci când au fost examinate separat. Când ambele definiții au fost incluse în același model, creșterea severității sângerării GUSTO a fost asociată cu o creștere treptată a riscului ajustat de deces sau IM, în timp ce sângerarea TIMI nu a mai fost corelată cu rezultatele. Aceste date sugerează că elementele de date care reflectă evenimentele clinice pot avea mai multă valoare prognostică decât măsurile de laborator; cu toate acestea, acest studiu, precum și altele, au demonstrat că clinic

Severitatea sângerării

sângerarea evidentă care duce la o scădere a hemoglobinei este, de asemenea, asociată cu un rezultat advers.

Costul îngrijirii

În cadrul SCA, complicațiile hemoragice sunt, de asemenea, asociate cu costuri crescute de îngrijire. Rao și colegii au examinat datele din substudiul economic al studiului GUSTO IIb, care a inclus 1235 de pacienți din Statele Unite, și au descoperit că durata spitalizării și costurile au crescut odată cu creșterea severității sângerării.23 După ajustarea pentru diferențele inițiale dintre pacienți, fiecare eveniment de sângerare a fost asociat cu o creștere de 3770 USD a costurilor și fiecare eveniment de transfuzie a fost asociat cu creșterea de 280 USD. Interesant este că atunci când IM recurent și sângerarea au fost considerate separat, pacienții care au suferit un eveniment hemoragic au suportat mai multe costuri decât cei care au suferit un IM recurent. Cei care le-au experimentat pe ambele au avut cele mai mari costuri.

Mecanisme potențiale de sângerare și mortalitate crescută

Este important de menționat că asocierile dintre sângerare și rezultate provin din analize observaționale post-hoc ale datelor din studiile clinice sau ale datelor din registru. Ca atare, atribuirea cauzalității este problematică. Cu siguranță, hemoragia intracraniană sau exsanguinarea sinceră pot duce direct la moarte, dar astfel de evenimente hemoragice

severe sunt extrem de rare în epoca contemporană a managementului ACS. Mai frecvent, sângerarea în spital constă în sângerare asociată procedurii (de exemplu, hematoame la locul de acces) sau, ocazional, sângerare gastrointestinală. Echimozele sau vânătăile caracterizează, în general, sângerarea în timpul terapiei în ambulatoriu de lungă durată cu terapie antiplachetă dublă. Este dificil de atribuit o legătură cauzală directă între aceste tipuri de evenimente hemoragice și mortalitatea ulterioară. Prin urmare, trebuie implicate alte mecanisme. Figura 29-2 prezintă mecanismul potențial care stă la baza asocierii

29

între sângerare și rezultate adverse. În primul rând, trebuie luată în considerare confuzia; pacienții din aceste seturi de date care dezvoltă complicații hemoragice sunt fundamental diferiți de cei care nu o fac atât în moduri măsurate, cât și nemăsurate. Chiar și cea mai robustă ajustare statistică este puțin probabil să țină cont de acești factori de confuzie. În al doilea rând, complicațiile hemoragice duc probabil la întreruperea terapiilor de prevenție secundară. În al treilea rând, poate exista un rol independent al transfuziei de sânge asupra rezultatelor, care este diferit de sângerare. În cele din urmă, pierderea cronică de sânge în perioada post-spitalizare poate duce la anemie, care poate compromite livrarea de oxigen către miocard, ducând la un risc crescut de infarct miocardic recurent.

Întreruperea terapiilor antitrombotice

Pacienții cu SCA care prezintă complicații hemoragice au mai multe șanse de a fi întrerupte terapiile de prevenție secundară. Într-o analiză a registrului GRACE, Spencer și colegii săi au descoperit că pacienții care au dezvoltat sângerare majoră în spital au fost mai puțin probabil să fi primit aspirină (ASA), tienopiridine și terapie parenterală cu antitrombină. În mod similar, o analiză a pacienților cu SCA înscriși în registrul PREMIER a demonstrat o asociere între sângerarea în spital și utilizarea mai scăzută a AAS și tienopiridină la externare.25 Acești pacienți au fost mai puțin probabil să reîncepe terapia până la 1 an după spitalizare, ceea ce poate explica corelația dintre sângerarea în spital și tromboza ulterioară.

Anemie și transfuzii

După cum s-a descris anterior, multe definiții de sângerare includ elementul de date al transfuziei de celule roșii din sânge. Avantajul încorporării transfuziilor într-o definiție este că reprezintă un eveniment discret care poate fi înregistrat cu a

data si ora. Dezavantajul este că practica clinică poate dicta utilizarea transfuziei chiar și în absența sângerării clinice evidente. Mai mult, poate exista o asociere independentă, dincolo de sângerare, între transfuzii și rezultatele adverse în rândul pacienților cu boală cardiacă ischemică. Mai multe studii observaționale au arătat această asociere26-27 și lipsesc studiile prospective randomizate cu putere adecvată asupra pragurilor de transfuzie în populația SCA. Din punct de vedere mecanic, transfuzia poate afecta oxigenarea miocardică prin limitarea eliberării de oxigen către țesutul miocardic deja ischemic. În cazul hipoxiei,

livrarea de oxigen este menținută prin vasodilatație compensatorie. Acest răspuns vasodilatator poate fi atenuat în vasele coronare care au stenoză semnificativă și, ca răspuns, ritmul cardiac crește ca răspuns compensator suplimentar. Frecvența cardiacă crescută în cadrul SCA crește cererea de oxigen și, deși transfuzia poate părea să mărească livrarea de oxigen, studiile preclinice indică faptul că globulele roșii stocate sunt lipsite de oxid nitric și 2,3 difosfoglicerat, măresc vasoconstricția și nu cresc oxigenarea țesuturilor. Două mici studii pilot prospective randomizate au comparat strategiile de transfuzie în SCA. Ambele studii au comparat un prag de 8 g/dL (hematocrit 24%) față de 10 g/dL (hematocrit de 30%) și au ajuns la concluzii diferite. Studiul CRIT-Pilot a randomizat 65 de pacienți cu SCA și a constatat că o strategie de transfuzie liberală (adică, transfuzia pentru un hematocrit <30%) a dus la o rată mai mare de deces în spital, IM recurent sau insuficiență cardiacă nouă sau agravată, comparativ cu o strategie conservatoare (liberal 38% vs. La 110 pacienți cu SCA și o hemoglobină mai mică de 10 g/dL, o strategie de transfuzie liberală a dus la o rată mai mică de deces la 30 de zile, IM sau revascularizare neplanificată (10,9% vs. 25,5%; P = 0,054).29 În plus, rata decesului la 30 de zile a fost mai mică la cei cu strategie liberală (% 1,78 vs. .032). Din cauza disparității dintre studiile observaționale și cele randomizate, este necesar un studiu prospectiv randomizat cu putere adecvată pentru a ghida practica. Până atunci, studiile mecaniciste ale transfuziei și eliberării de oxigen sugerează că transfuzia de celule roșii din sânge ar trebui evitată, cu excepția cazului în care există simptome atribuibile anemiei (vezi secțiunea privind gestionarea complicațiilor hemoragice).

Aproximativ 15% până la 40% din spitalizările la pacienții cu SCA sunt complicate de anemie.30 Anemia, care este definită de Organizația Mondială a Sănătății ca o hemoglobină mai mică de 13 g/dL, este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE) și al mortalității la pacienții din spectrul SCA. Fiziopatologia care stă la baza rezultatelor slabe la pacienții cu SCA anemici poate fi explicată prin combinația dintre livrarea redusă de oxigen către miocardul deja hipoxic și cererea mare de oxigen miocardic secundar creșterilor compensatorii ale frecvenței cardiace și ale volumului stroke. Aceste mecanisme compensatorii pot duce la o disparitate dăunătoare între cererea și oferta de oxigen miocardic.

GESTIONAREA COMPLICAȚILOR SÂNGERĂRII

Odată ce o complicație hemoragică se dezvoltă, managementul depinde de severitatea și localizarea acesteia. Evenimentele hemoragice ușoare, cum ar fi vânătăile sau echimozele, pot fi gestionate conservator fără întreruperea terapiei antitrombotice. Pentru pacienții care au suferit stratificarea riscului invaziv sau PCI primară pentru STEMI, complicațiile hemoragice la locul de acces vascular pot varia de la hematoame superficiale la fistule arteriovenoase și pseudoanevrisme arteriale până la complicații mai severe, cum ar fi hematoamele retroperitoneale. Hematoamele la locul de acces superficial pot fi gestionate cu compresie locală. Majoritatea fistulelor arteriovenoase formate ca o complicație a accesului arterial femural percutan nu sunt semnificative hemodinamic și se închid spontan. Pseudoanevrismele arteriale pot apărea fie cu acces la artera femurală, brahială sau radială

și majoritatea se vor rezolva fără tratament specific dacă au mai puțin de 2 cm. Pentru pseudoanevrismele mai mari, poate fi necesară compresia ghidată cu ultrasunete sau injectarea cu trombină ghidată cu ultrasunete. În cazuri rare de pseudoanevrisme extrem de mari, este necesară ligatura chirurgicală. Pseudoanevrismele arterei radiale se rezolvă aproape întotdeauna prin compresie prelungită folosind o bandă hemostatică radială. În toate aceste situații, este adecvată continuarea terapiei antiplachetare duale. Cu toate acestea, pentru hematoamele retroperitoneale, poate fi necesară întreruperea terapiei antitrombotice pentru a reduce sângerarea persistentă. Deși rare, hematoamele retroperitoneale sunt asociate cu mortalitatea din cauza volumului mare de sânge care se poate acumula în spațiul retroperitoneal în mod ocult.

Sângerarea în afara locului de acces apare cel mai frecvent din tractul gastrointestinal. Pentru evenimentele de sângerare care sunt ușoare sau nu sunt asociate cu compromis hemodinamic, continuarea terapiei antiplachetare duale poate fi adecvată în timp ce sursa sângerării este investigată. Cu toate acestea, pentru sângerările gastrointestinale semnificative din punct de vedere hemodinamic, întreruperea terapiei antitrombotice este rezonabilă până când sursa de sângerare este identificată și tratată definitiv. Inhibitorii pompei de protoni intravenoase sunt utili pentru a minimiza sângerarea și a preveni recidivele.31 Terapia antitrombotică, în special terapia duală antiplachetă, trebuie reluată cât mai curând posibil după ce evenimentul hemoragic s-a rezolvat.

Evenimentele de sângerare care apar în timpul spitalizării SCA sau în timpul PCI (de exemplu, perforarea arterei coronare) atunci când se administrează agenți antitrombici pot necesita inversarea efectului anticoagulant. Pentru inhibitorii indirecți ai trombinei, cum ar fi heparina nefracționată și enoxaparina, sulfatul de protamina este util pentru a inversa anticoagularea. Protamina inversează complet heparina nefracționată și inversează 60% până la 80% din efectul enoxaparinei. Inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa cu molecule mici epitifbatida și tirofibanul au timpi de înjumătățire scurt de 2,5 până la 3 ore și, respectiv, 2 ore. Abciximab, care este un anticorp monoclonal murin împotriva receptorului glicoproteinei IIb/IIIa, are un timp de înjumătățire plasmatică inițial foarte scurt, de numai 10 minute, dar afinitatea sa mare pentru legarea de trombocite îl face să rămână legat de trombocite în circulație timp de până la 15 zile. Funcția trombocitelor se reface peste 48 de ore după administrarea în bolus. Deoarece abciximabul are un timp de înjumătățire plasmatică scurt (dar un timp de înjumătățire biologic mai lung), transfuzia de trombocite poate atenua efectul său antiplachetar deoarece puțin din medicament este prezent în plasmă.

STRATEGII PREVENTIVE

Deoarece opțiunile de management sunt limitate și înrădăcinate în întreruperea terapiei antitrombotice, prevenirea complicațiilor hemoragice este esențială pentru a obține cele mai bune rezultate în SCA. Strategiile preventive se încadrează în general în trei categorii: dozarea adecvată și utilizarea terapiilor antitrombotice; utilizarea anticoagulantelor vizate; și strategii de acces vascular (Tabelul 29-4). La multi pacienti,

TABELUL 29-4 Strategii pentru a minimiza riscul de sângerare

Farmacologic Dozarea adecvată a medicamentelor antitrombotice

Doza ajustată pentru funcția renală dacă medicamentul este eliminat renal

Dozarea heparinei nefracționate pentru a menține aPTT 50-70 sec

Atenție cu agenți antiplachetari puternici (prasugrel contraindicat) la pacienții cu vârsta > 75 de ani, greutate corporală <60 kg, accident vascular cerebral anterior sau AIT

Utilizarea aspirinei în doză mică (<100 mg) în timpul terapiei de lungă durată cu terapie antiplachetă dublă

Anticoagulante vizate

Fondaparinux

Bivalirudin

Acces vascular Abord radial

Poziționarea adecvată a arteriotomiei femurale

Efectul dozei de AAS asupra siguranței după 30 de zile nu a fost evaluat în studiul ACTUAL și până când sunt disponibile date suplimentare, pare rezonabil să se reducă dozele de AAS la 30 de zile după un eveniment SCA pentru a minimiza riscul de sângerare.35,36.

Agenți antiplachetari și bypass coronarian urgent

Un risc major de sângerare la utilizarea clopidogrelului este riscul asociat cu intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Deoarece clopidogrelul asigură inhibarea ireversibilă a receptorului P2Y12, efectul său antiplachetar este inversat numai atunci când sunt generate noi trombocite. Prin urmare, studiile au indicat un risc crescut de sângerare chirurgicală dacă CABG este efectuată în decurs de 5 zile de la terapia cu clopidogrel.37 Pentru a minimiza acest risc, este rezonabil să așteptați 5 până la 7 zile după întreruperea tratamentului cu clopidogrel înainte de a continua cu intervenția chirurgicală de bypass; important, nu pare să existe un risc de evenimente ischemice crescute în această perioadă de așteptare.

Inhibitorii P2Y12 mai puternici sunt disponibili pentru utilizare la pacienții cu SCA și conduc la o inhibare mai mare a trombocitelor decât clopidogrelul și, în consecință, au un risc mai mare de sângerare. Prasugrel, o tienopiridină care asigură o inhibare mai mare a agregării plachetare în comparație cu clopidogrel, a fost asociat cu un risc crescut de sângerare asociată cu CABG în studiul TRITON-TIMI 38 (vezi capitolul 19). În studiul PLATO, ticagrelor plus AAS a fost, de asemenea, mai eficient decât clopidogrel plus AAS la

pacienții cu SCA10, cu o reducere semnificativă raportată a sângerării asociate CABG. Modelul sângerării asociate CABG poate fi cauzat de natura reversibilă a inhibării P2Y12 a ticagrelorului, dar este mai probabil ca acesta să fie cauzat de diferențele în definiția aplicată a sângerării legate de CABG și a protocolului de testare. Studiul PLATO a impus întreruperea medicamentului de studiu cu câteva zile înainte de CABG planificat, minimizând astfel riscul de sângerare legată de CABG. Prasugrel necesită întreruperea tratamentului cu cel puțin 7 zile și ticagrelor cu cel puțin 5 zile înainte de CABG pentru a minimiza riscul de sângerare chirurgicală.

Strategii alternative anticoagulante

Doi agenți anticoagulanți, bivalirudin și fondaparinux, au fost studiati în contextul SCA și ambii au arătat reduceri ale complicațiilor hemoragice în comparație cu strategia de control. Bivalirudin este un inhibitor specific și direct al trombinei cu un timp de înjumătățire de numai 25 de minute. În ceea ce privește complicațiile hemoragice, cele mai multe dintre studiile randomizate cu strategii bazate pe bivalirudină au redus semnificativ sângerarea în comparație cu anticoagularea pe bază de heparină. Cu toate acestea, acest efect este probabil modulat de mai mulți factori: proporția de pacienți din brațul de control care au primit inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa, doza de heparină, rata de acces radial și definiția sângerării (vezi capitolul 17 și capitolul 18). Se poate lua în considerare utilizarea bivalirudinei și evitarea inhibitorilor de glicoproteine la pacienții cu risc crescut de sângerare.

Fondaparinux este un inhibitor indirect al factorului Xa, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 17 până la 21 de ore, care nu a fost aprobat în Statele Unite pentru utilizare în SCA, dar a fost aprobat pentru această utilizare în alte țări (vezi capitolul 18). Fondaparinux a redus semnificativ sângerarea în comparație cu enoxaparina. Un beneficiu de supraviețuire asociat cu fondaparinux a fost evident în perioada de urmărire de 180 de zile. Pacienții care au prezentat sângerări (în ambele brațe de tratament) au reprezentat majoritatea

diferenta de mortalitate. Aceste rezultate au susținut că aceste strategii farmacologice asociate cu o reducere a riscului de sângerare au fost, de asemenea, asociate cu o supraviețuire îmbunătățită.

Acces la artera radială

Deoarece o mare parte dintre pacienții cu SCA suferă stratificarea riscului invaziv și PCI, managementul accesului vascular în SCA este o strategie importantă de evitare a sângerării (vezi și capitolul 17). O atenție deosebită acordată arteriotomiei femurale prin utilizarea fluoroscopiei capului femural poate reduce complicațiile la locul de acces. O alternativă este utilizarea arterei radiale pentru ICP, care este asociată cu o reducere substanțială a sângerării și a complicațiilor vasculare. Important este că această reducere a complicațiilor pare să fie consistentă chiar și în comparație cu o abordare arterială femurală cu dispozitive de închidere vasculară. O meta-analiză recentă a studiilor randomizate care a inclus peste

760.000 de pacienți atât din studii randomizate, cât și din studii observaționale a demonstrat o asociere puternică între abordarea radială și scăderea complicațiilor vasculare.39 În cadrul SCA, abordarea radială a fost sugerată pentru a reduce mortalitatea la unele subgrupuri de pacienți supuși ICP. În studiul RIVAL cu pacienți cu SCA randomizati la acces radial sau femural, abordarea radială nu a redus obiectivul principal de evenimente cardiovasculare adverse nete (NACE) de 30 de zile, care au fost definite ca deces, IM, accident vascular cerebral sau sângerare majoră (definite conform definiției studiului ACTUAL)13. asociat cu o mortalitate redusă.

Studiul MATRIX a randomizat 8404 pacienți cu SCA (4394 NSTE-ACS, 4010 STEMI) care au fost supuși angiografiei sau PCI la acces radial sau femural.2 Au existat două obiective principale: MACE de 30 de zile, care a fost definit ca deces, IM sau accident vascular cerebral; și NACE de 30 de zile, care a fost definită ca MACE plus sângerare majoră (definită ca BARC tip 3 sau 5). Abordarea radială nu a redus semnificativ MACE, dar a redus semnificativ NACE cu 17% (P = 0,0092). În plus, mortalitatea de orice cauză a fost semnificativ mai mică cu abordarea radială (1,6% vs. 2,2%; P = 0,045). Diferențele de rezultate dintre RIVAL și MATRIX se pot datora diferențelor dintre definițiile hemoragiilor și tehnicilor transradiale potențial îmbunătățite care au îmbunătățit succesul procedurii în anii dintre studiile RIVAL și MATRIX. În cadrul PCI primară pentru STEMI, studiul RIFLE-STEACS a randomizat 1001 de pacienți la abord radial sau femural. Similar cu studiul MATRIX, abordarea radială a redus semnificativ NACE pe 30 de zile, sângerarea majoră și mortalitatea40

REZUMAT

întreruptă la pacienții care dezvoltă chiar și complicații hemoragice ușoare. Prin urmare, prevenirea sângerării este o abordare prudentă. Pacienții cu risc crescut de complicații hemoragice, cum ar fi adulții în vârstă, femeile și cei cu disfuncție renală, trebuie identificați ca necesită strategii pentru a minimiza riscul de sângerare. Atunci când se utilizează o strategie invazivă, trebuie luată în considerare utilizarea abordului arterei radiale. În plus, este esențială dozarea atentă a terapiilor antitrombotice și antiplachetare. Terapia antitrombotică trebuie selectată pe baza înțelegerii sângerării și a riscului trombotic al pacientului. Strategiile de evitare a sângerării ca acestea sunt fundamentale pentru a obține cele mai bune rezultate în SCA.

Referințe

Mehran R, și colab.: Definiții standardizate de sângerare pentru studiile clinice cardiovasculare: un raport de consens de la Bleeding Academic Research Consortium, Circulation 123:2736-2747, 2011.

Valgimigli M, și colab.: Accesul radial versus femural la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși unui tratament invaziv: un studiu multicentric randomizat, Lancet 385:2465-2476, 2015.

Chesebro JH, et al.: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical finds through hospital dicharge, Circulation 76:142-154, 1987.

Ferguson JJ, și colab.: Enoxaparină vs heparină nefracționată la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă precoce intenționată: rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY, JAMA 292:45-54, 2004.

Stone GW, și colab.: Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarct, N Engl J Med 358:2218-2230, 2008.

Subherwal S, și colab.: Tendințe temporale și factori asociați cu complicațiile hemoragice în rândul pacienților supuși unei intervenții coronariene percutanate: un raport de la National Cardiovascular Data CathPCI Registry, J Am Coll Cardiol 59:1861-1869, 2012.

Rao SV, et al.: Raportarea standardizată a complicațiilor hemoragice pentru investigațiile clinice în sindroamele coronariene acute: o propunere din grupul de lucru multidisciplinar de consens academic de sângerare (ABC), Am Heart J 158:881-886 e1,2009.

Cutlip DE și colab.: Puncte finale clinice în studiile cu stent coronarian: un caz pentru definiții standardizate, Circulation 115:2344-2351, 2007.

Fox KA, et al.: Frecvența sângerărilor s-a modificat în timp la pacienții care prezintă un sindrom coronarian acut? Registrul global al evenimentelor coronariene acute, Eur Heart J 31: 667-675, 2010.

Wallentin L, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 361:1045-1057, 2009.

MathewsR și colab.: Sângerare majoră în spital în timpul îngrijirii infarctului miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST: derivarea și validarea unui model din ACTION Registry(R)-GWTG, Am J Cardiol 107:1136-1143, 2011.

Rao SV, și colab.: Abordarea transradială a intervenției coronariene percutanate: perspectivă istorică, concepte actuale și direcții viitoare, J Am Coll Cardiol 55:2187-2195, 2010.

Jolly SS, et al.: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană și intervenția la pacienții cu sindroame coronariene acute (RIVAL): un studiu randomizat, grup paralel, multicentric, Lancet 377:1409-1420, 2011.

Mehran R, et al.: Un scor de risc pentru a prezice sângerarea la pacienții cu sindroame coronariene acute, J Am Coll Cardiol 55:2556-2566, 2010.

Subherwal S, și colab.: Riscul de bază de sângerare majoră în infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable

angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score, Circulation 119:1873-20082, 2008.

Moscucci M, și colab.: Predictorii sângerării majore în sindroamele coronariene acute: Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), Eur Heart J 24:1815-1823, 2003.

Rao SV, și colab.: Impactul severității sângerării asupra rezultatelor clinice în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute, Am J Cardiol 96:1200-1206, 2005.

Eikelboom JW, și colab.: Impactul advers al sângerării asupra prognosticului la pacienții cu sindroame coronariene acute, Circulation 114:774-782, 2006.

Manoukian SV, și colab.: Impactul sângerării majore asupra mortalității de 30 de zile și a rezultatelor clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute: o analiză din studiul ACUITY, J Am Coll Cardiol 49:1362-1368, 2007.

Segev A, și colab.: Predictorii și rezultatul pe 1 an al sângerării majore la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: perspective din registrele Canadian Acute Coronary Syndrome, Am Heart J 150:690-694, 2005.

Ndrepepa G, et al.: Validarea definiției Bleeding Academic Research Consortium a sângerării la pacienții cu boală coronariană supuși intervenției coronariene percutanate, Circulation 125:1424-1431, 2012.

Rao SV, et al.: O comparație a impactului clinic al sângerării măsurată prin două clasificări diferite în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute, J Am Coll Cardiol 47:809-816, 2006.

Rao SV, et al.: Asocierea între sângerare, transfuzie de sânge și costuri în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, Am Heart J 155:369-374, 2008.

Spencer FA, et al.: Comorbiditatea ține cont de excesul de mortalitate la pacienții cu sângerare majoră în infarctul miocardic acut? Circulație 116:2793-2801, 2007.

Wang TY, și colab.: Utilizarea terapiei antiplachetare după externare în rândul pacienților cu infarct miocardic acut cu sângerare în spital, Circulation 118:2139-2145, 2008.

Rao SV, et al.: Relația dintre transfuzia de sânge și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute, JAMA 292:1555-1562, 2004.

Sherwood MW, Rao SV: Sindroame coronariene acute: transfuzie de sânge la pacienții cu IM acut și anemie, Nature Reviews Cardiology 10:186-187, 2013.

Cooper HA, et al.: Transfuzia conservatoare versus liberală de celule roșii în infarctul miocardic acut (Studiul pilot randomizat CRIT), Am J Cardiol 108:1108-1111, 2011.

Carson JL, și colab.: Praguri de transfuzie liberale versus restrictive pentru pacienții cu boală arterială coronariană simptomatică, Am Heart J 165:964-971 e1, 2013.

Sabatine MS, et al.: Asocierea nivelurilor de hemoglobină cu rezultatele clinice în sindroamele coronariene acute, Circulation 111:2042-2049, 2005.

Abraham NS, et al.: Documentul de consens al experților ACCF/ACG/AHA 2010 privind utilizarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni și a tienopiridinelor: o actualizare concentrată a documentului de consens al experților ACCF/ACG/AHA 2008 privind reducerea riscurilor gastrointestinale ale terapiei antiplachetare și ale utilizării AINS:25, Am J-3925 2010.

Fox KA și colab.: Beneficiile și riscurile combinației de clopidogrel și aspirină la pacienții supuși revascularizării chirurgicale pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele ischemice recurente (CURE), circulație 110:1202-2004, 2004.

Wiviott SD și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 357:2001-2015, 2007.

Bertrand OF, și colab.: Comparația abordărilor transradiale și femurale pentru intervențiile coronariene percutanate: o revizuire sistematică și meta-analiză bayesiană ierarhică, Am Heart J 163:632-648, 2012.

Romagnoli E, și colab.: Investigație randomizată radială versus femurală în sindromul coronarian acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiul RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome), J Am Coll Cardiol 60:2481-2489, 2012.

Controverse de practică clinică *

Abordarea testării neinvazive după prezentarea V cu infarct miocardic acut

Todd D. Miller și Nandan S. Anavekar

INTRODUCERE

Testarea neinvazivă după prezentarea cu infarct miocardic acut (IM) joacă un rol esențial în managementul pacientului. Testarea neinvazivă completează evaluarea clinică a stratificării riscului și poate fi utilizată pentru a ajuta deciziile de management. Scopurile majore ale testării sunt măsurarea funcției ventriculului stâng (LV) la aproape toți pacienții și evaluarea sarcinii ischemice, în primul rând în rândul pacienților cu risc scăzut care sunt tratați inițial conservator, pentru a identifica potențialii candidați pentru angiografia coronariană sau revascularizarea vaselor nevinovate1-4. imagistica de perfuzie (MPI) sau ecocardiografie și, din ce în ce mai mult, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă în repaus și stres (CMR). Utilizarea acestor teste este legată de evoluția temporală a IM. Imagistica precoce (în primele 72 de ore) se realizează predominant cu ecocardiografie de repaus; testarea intermediară (ziua 3 până la 6 săptămâni) utilizează testul standard de stres sau imagistica de stres; iar imagistica tardivă (peste 6 săptămâni) este efectuată cu oricare dintre tehnicile din subseturile de pacienți selectate pentru a măsura fracția de ejecție a VS (LVEF) după ce asomarea s-a rezolvat pentru evaluarea luării în considerare a defibrilatorului cardiac implantabil (ICD) și pentru evaluarea viabilității.

În acest capitol, discutăm rolul testării neinvazive după IM, selecția pacienților și considerațiile pentru alegerea dintre alternativele pentru testarea neinvazivă. Fiecare modalitate este discutată în detaliu în altă parte a textului. Ecocardiografia este revizuită în Capitolul 31, MPI în Capitolul 32 și CMR în Capitolul 33. Deși angiografia tomografică computerizată (CTA) joacă un rol din ce în ce mai important în evaluarea precoce a

pacientului cu durere toracică acută în departamentul de urgență (vezi Capitolul 9), CTA în prezent nu este utilizat pe scară largă la pacienții cu IM confirmat și nu este discutat în acest capitol.

FIZIOLOGIA INFARCTULUI DE MIOCARD CA BAZĂ PENTRU TESTARE NEINVAZIVĂ

Fiziopatologia infarctului miocardic acut este discutată în detaliu în capitolul 3 și capitolul 4. Înțelegerea fiziopatologiei stabilește fundamentul pentru aprecierea rațiunii din spatele testării neinvazive. Cantitatea de miocard care este periclitată de ocluzia unei artere coronare este denumită miocard cu risc (vezi capitolul 24). Aceasta este cantitatea de miocard care se așteaptă să devină cicatrice în absența reperfuziei spontane sau a tratamentului cu terapie de reperfuzie. Cantitatea de miocard care se transformă în cele din urmă în cicatrice este denumită dimensiunea finală a infarctului. Diferența dintre miocardul cu risc și dimensiunea finală a infarctului este etichetată salvare miocardică. Atât dimensiunea finală a infarctului, cât și salvarea miocardică reflectă, în parte, eficacitatea terapiei de reperfuzie (vezi capitolul 13). Aceste măsurători pot fi cuantificate prin tehnici nucleare MPI sau CMR. Acest tip de imagistică a fost aplicat ca efect surogat în numeroase studii de cercetare care au comparat diferite strategii de reperfuzie sau au examinat eficacitatea noilor terapii de IM5-6. Măsurarea salvării miocardice este oarecum solicitantă din punct de vedere logistic și nu s-a demonstrat că afectează direct managementul pacientului; prin urmare, astfel de măsurători nu sunt efectuate în mod obișnuit în practica clinică. IM are ca rezultat agravarea mișcării peretelui în zona de infarct și, de obicei, hiperkinezie compensatorie în zonele non-infarctate (vezi capitolul 36). După reperfuzie spontană sau terapie de reperfuzie, poate apărea o recuperare parțială sau completă în mișcarea acestor segmente uluite. Durata rezoluției asomării și rezoluției hiperkineziei compensatorii în zonele non-infarctate este foarte variabilă și are loc în câteva zile până la 6 săptămâni.

Două dintre cele mai importante variabile de prognostic la pacienții cu IM acut sunt funcția globală a VS și extinderea bolii coronariene (CAD).1-4 Măsurarea acestor variabile este un obiectiv primar al testării neinvazive după IM. Funcția globală a VS este cel mai frecvent exprimată ca ghidul de practică actual al LVEE al societății profesionale recomandă măsurarea LVEE la toți pacienții cu IM cu supradenivelarea ST (STEMI)1,2 și recunosc relația cu prognosticul în rândul pacienților cu IM fără denivelarea ST (NSTEMI). Aceste măsurători sunt obținute din ce în ce mai mult neinvaziv. Alți indici ai structurii și/sau funcției globale ale VS, inclusiv volumele diastolice și telesistolice, indicele scorului de mișcare a peretelui și funcția diastolică pot fi, de asemenea, măsurați, dar, în general, aceștia nu oferă cunoștințe incrementale pentru gestionarea pacientului în afara celor furnizate de FEVS. Din cauza efectelor asomării, poate fi necesară măsurarea repetată a LVEF peste 40 de zile la pacienții selectați, în special la cei care sunt luați în considerare pentru ICD. Unii pacienți cu FEVS redusă suferă o mărire progresivă a VS, un proces numit remodelare (vezi capitolul 36). Remodelarea este asociată cu o mortalitate mai mare și un risc mai mare de dezvoltare viitoare a insuficienței cardiace. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocanții receptorilor de angiotensină pot afecta în mod favorabil remodelarea. Un

motiv important pentru măsurarea FEVS precoce în cursul IM acut este identificarea pacienților care sunt candidați pentru aceste medicamente și antagoniști aldosteronului.1-2

Testarea neinvazivă poate aproxima extinderea CAD și semnificația sa funcțională. La pacienții cu infarct miocardic care sunt tratați inițial conservator și nu sunt supuși angiografiei coronariene precoce, se pot efectua teste de stres pentru a identifica pacienții care sunt candidați pentru angiografie coronariană și posibilă revascularizare. Mai mult, testarea neinvazivă poate fi utilă pentru a evalua semnificația funcțională a CAD reziduală după o revascularizare inițială a arterei vinovate (vezi capitolul 17).

UTILIZAREA RAȚIONALĂ A TESTĂRILOR NEINVAZIVE

Testarea neinvazivă ar trebui privită ca un adjuvant la evaluarea clinică pentru stratificarea riscului și pentru a ajuta la luarea deciziilor de management. Evaluarea precisă a riscului începe cu evaluarea clinică a riscului, care poate fi ajutată prin calcularea unui scor de risc clinic (vezi Capitolul 11). Variabilele clinice și ECG pot fi, de asemenea, utilizate pentru a estima FEVS.7 Această estimare clinică poate fi ocazional suficientă pentru evaluarea adecvată a riscului la pacienții selectați, fără a fi necesară o evaluare suplimentară. În general, testarea este cel mai puțin utilă pentru a ajuta managementul clinic la cele două capete ale spectrului de risc, la pacienții fie cu risc scăzut, fie cu risc ridicat, pe baza informațiilor de prognostic care sunt deja disponibile. De exemplu, un pacient tânăr care se prezintă devreme cu primul IM și la angiografie are CAD cu un singur vas drept sau circumflex, tratat cu PCI de succes, urmat de un curs spitalicesc necomplicat, are, de asemenea, o probabilitate foarte mare de apariție a FEVS normală. Deși măsurarea FEVS este clasificată ca indicație de clasa I în ghidurile STEMI, măsurarea ar putea fi evitată în mod rezonabil în acest exemplu de pacient, din cauza probabilității ridicate a FEVS normală pe baza evaluării clinice. La celălalt capăt al spectrului de risc, există un număr tot mai mare de pacienți cu CAD în stadiu terminal care trăiesc mai mult și prezintă mai multe IM de-a lungul vieții. Dacă evaluarea anterioară a demonstrat că anatomia coronariană nu poate fi revascularizată în continuare sau dacă FEVS este sever redusă, iar pacientul ia deja un inhibitor ECA și are un ICD, există puțin de câștigat din testarea neinvazivă. Testarea ar trebui efectuată numai atunci când este posibil ca rezultatele să afecteze managementul clinic și într-o manieră rentabilă. Trebuie evitate testele redundante. Dacă un pacient este supus ventriculografiei stângi ca parte a procedurii de cateterism precoce, efectuarea ecocardiografiei nu este în general necesară.

TESTARE NEINVAZIVĂ CONFORM SECVENȚEI TEMPORALE A EVOLUȚIEI INFARCTULUI MIOCARDICII

Cursul în timp al recuperării după IM poate fi împărțit în trei faze generale: precoce (în 72 de ore); intermediar (ziua 3 până la săptămâna 6); și târziu (peste 6 săptămâni). Aceste faze oferă un cadru util în care să se ia în considerare obiectivele și alternativele pentru testarea neinvazivă (Tabelul 30-1). Ecocardiografia de repaus este testul cel mai frecvent efectuat în faza incipientă (Figura 30-1). Scopul major este de a oferi informații despre FEVS și mișcarea peretelui regional. Ecocardiografia (vezi capitolul 31) poate identifica, de

asemenea, complicațiile mecanice ale IM (vezi capitolul 26) și ajută la recunoașterea stărilor care imită IM (vezi capitolul 6). Testarea precoce a stresului submaximal (de obicei efectuată între zilele 3 și 5 și înainte de externarea din spital) cu sau fără imagistică este efectuată în primul rând la subgrupul de pacienți cu risc scăzut, care nu fac angiografie coronariană precoce pentru stratificarea riscului (Figura 30-2). Testarea de stres limitată de simptome întârziată (de obicei între 3 și 6 săptămâni) poate fi utilă pentru a ghida decizii suplimentare de revascularizare la pacienții care sunt supuși angiografiei precoce și au dovezi pentru CAD semnificativă în alte vase decât artera asociată infarctului (vezi Figura 30-2). Imagistica întârziată (peste 40 de zile) cu oricare dintre tehnicile imagistice poate fi efectuată la pacienții selectați în principal pentru două scopuri majore: măsurarea FEVS pentru a determina eligibilitatea pentru ICD și evaluarea miocardului viabil (Figura 30-3).

Imagistica precoce (în termen de 72 de ore) după infarctul miocardic

Ecocardiografie de repaus

Elementul de bază al imagisticii precoce este ecocardiografia de repaus b2-8 Ecocardiografia (vezi și capitolul 31) posedă

anumite avantaje față de alte modalități de imagistică, inclusiv disponibilitatea și portabilitatea sa mai răspândită. În esență, nu există contraindicații pentru efectuarea unei ecocardiograme. Ecocardiografia transtoracică oferă o evaluare cardiacă cuprinzătoare care cuprinde funcția sistolica VS globală și regională, funcția ventriculară dreaptă globală, dimensiunile camerei, grosimea peretelui, funcția diastolică VS, starea valvei, presiunea sistolica ventriculară dreaptă estimată și lichidul și grosimea pericardicului. Contrastul miocardic poate fi administrat pentru a îmbunătăți calitatea imaginii la pacienții cu imagini slabe din punct de vedere tehnic. Când este necesar din punct de vedere clinic, ecocardiografia în repaus poate fi efectuată la patul pacientului. Ecocardiografia transesofagiană oferă o alternativă la ecocardiografia transtoracică la pacienții în stare critică care pot avea ferestre acustice limitate din cauza bandajelor toracice sau din alte motive. Efectuarea ecocardiografiei transesofagiene exclusiv pentru evaluarea funcției cardiace este o indicație mai puțin frecventă. Ecocardiografia transesofagiană are o utilizare deosebită în evaluarea aortei toracice și a arterelor pulmonare principale pentru a diagnostica afecțiuni care pot imita MI. Imagistica de deformare miocardică reprezintă o metodă mai nouă de evaluare a funcției sistolice, dar valoarea sa clinică incrementală față de măsurarea de rutină a FEVS și evaluarea mișcării peretelui regional rămâne de determinat. Ecocardiografia miocardică de contrast cu microbule a fost utilizată pentru a evalua perfuzia miocardică, dar această tehnică nu este efectuată în mod obișnuit clinic.

Motivul major pentru efectuarea ecocardiografiei de repaus la începutul cursului IM este măsurarea FEVS (vezi Figura 30-1).1'2 Cunoașterea FEVS poate influența luarea deciziilor medicale. Inhibitorii ECA și antagoniștii aldosteronului sunt recomandări ghid de clasa I la pacienții cu FEVS1-2 redusă (vezi capitolul 13 și capitolul 25). Cunoașterea FEVS poate influența, de asemenea, selecția unei proceduri specifice de revascularizare, în special la pacienții cu NSTEMI (vezi capitolul 16). Pentru NSTEMI sau pacienții stabilizați după

STEMI, grefa de bypass coronarian (CABG) este preferată în locul PCI multivasale la pacienții cu CAD multivasale dacă LVEF este redusă. Evaluarea mișcării peretelui regional poate oferi, de asemenea, o estimare a dimensiunii infarctului. Funcția globală VS poate fi măsurată și ca un indice de scor al mișcării peretelui, care este determinat ca suma mișcării regionale a peretelui în mai multe segmente VS. Unele studii sugerează că această măsurare este un predictor mai precis al rezultatului decât LVEF8

Un al doilea motiv pentru efectuarea ecocardiografiei precoce este acela de a ajuta la identificarea stărilor care pot imita IM acut (vezi Figura 30-1), inclusiv embolul pulmonar, disecția aortică, miocardita și/sau pericardita și sindromul de balonare apicală (vezi Capitolul 6). Toate aceste afecțiuni se pot prezenta cu disconfort toracic, modificări ECG cu aspect ischemic și troponina crescută. Deoarece aceste afecțiuni apar mult mai puțin frecvent decât MI, există o probabilitate mai mare ca acestea să fie diagnosticate greșit inițial. Ecocardiografia poate oferi indicii despre prezența acestor afecțiuni. Rezultatele ecocardiografice nu sunt întotdeauna definitive, iar procedurile imagistice suplimentare sunt de obicei necesare pentru a confirma diagnosticul alternativ.

Un al treilea motiv major pentru efectuarea precoce a ecocardiografiei este identificarea complicațiilor IM acut (vezi Figura 30-1), inclusiv trombul VS; infarct ventricular drept; revărsat pericardic, mai ales atunci când este asociat cu tamponada; ruptura peretelui liber VS, mușchiului papilar,

sau sept interventricular; și boala cardiacă valvulară, în special noua insuficiență mitrală ischemică (vezi capitolul 26). Identificarea promptă și precisă a acestor complicații poate fi critică pentru managementul și rezultatul pacientului.

Rezonanța magnetică cardiacă și imagistica nucleară

CMR (vezi, de asemenea, capitolul 33) este din ce în ce mai utilizat în cadrul MI și posedă anumite avantaje față de alte tehnici imagistice.9 Oferă rezoluție spațială mare și nu este limitată de ferestre acustice, așa cum se întâmplă în cazul ecocardiografiei. CMR s-a dovedit a fi superioară ecocardiografiei în evaluarea apexului VS, ceea ce poate avea implicații clinice importante în stabilirea infarctului anterior, unde evaluarea trombilor apicali poate fi o provocare cu ecocardiografie. CMR poate caracteriza mai precis anatomia ventriculului drept și poate oferi măsuri volumetrice ale mărimii și funcției ventriculului drept. Cunoașterea acestor variabile poate avea implicații clinice în îngrijirea pacienților care prezintă IM inferior sau infarct ventricular drept pur. O proprietate unică a CMR este caracterizarea țesuturilor, care ajută la delimitarea prezenței inflamației. Această proprietate poate fi foarte utilă pentru identificarea corectă a pacientului rar care prezintă miocardită mascată ca MI.

MPI poate fi util în evaluarea diagnostică inițială a pacienților care prezintă durere toracică suspectă de IM (vezi capitolul 9). Cu toate acestea, MPI nuclear are un rol redus (vezi capitolul 32) în contextul precoce pentru pacienții cu IM confirmat. Angiografia cu radionuclizi, denumită în mod obișnuit analiză multigated (MUGA), poate fi utilă pentru

evaluarea funcției VS atunci când imaginile ecocardiografice sunt limitate. Această tehnică oferă o evaluare cantitativă precisă a FEVS. Are avantajul teoretic față de alte tehnici de a fi independent din punct de vedere geometric și este util în special pentru măsurarea LVEF la pacienții cu anatomie VS distorsionată, cum ar fi un anevrism. Atât CMR, cât și angiografia cu radionuclizi aplică un sistem ECG pentru evaluarea funcției VS. Deoarece măsurarea precisă a FEVS și a mișcării peretelui regional prin tehnici cu încadrare depinde de un ritm cardiac destul de regulat, aceste tehnici nu sunt, în general, recomandate la pacienții cu fibrilație atrială sau ectopie cardiacă frecventă.

Testare pe termen intermediar (ziua 3 până la săptămâna 6) după infarctul miocardic

Rolul tradițional al testării de stres

Cele mai frecvente două motive pentru a efectua teste de stres sunt de a ajuta la diagnosticarea și prognosticul CAD. În cazul durerii toracice acute, testarea de stres joacă un rol major ca ajutor diagnostic pentru a ajuta la confirmarea prezenței sau absenței CAD subiacentă atunci când diagnosticul de IM acut a fost exclus prin evaluarea standard a departamentului de urgență (vezi Capitolul 6 și Capitolul 12).

Scopul major al testării de stres în cazul IM acut este stratificarea riscului (vezi Figura 30-2). Spre deosebire de testarea în scopuri de diagnostic, în care medicamentele cu proprietăți antianginoase sunt de obicei ținute înainte de testare pentru a crește sensibilitatea testului, pacienții cu IM sunt testați pe terapie medicală. În era pre-reperfuzie, puțini pacienți au fost supuși angiografiei precoce, deoarece studiile care demonstrează beneficiul PCI primar și o strategie invazivă precoce nu fuseseră încă efectuate. Testarea de stres a fost efectuată târziu în cursul spitalicesc la majoritatea populației în scop de prognostic pentru a ghida deciziile privind valoarea angiografiei coronariene. Cele mai importante variabile de prognostic folosind testul standard pe bandă de alergare au fost durata limitată a efortului și răspunsul anormal al tensiunii arteriale. Depresia segmentului ST la ECG de efort a fost utilă pentru a identifica riscul crescut în primul rând la pacienții cu MI inferior.11 Studiile MPI au raportat că redistribuirea întârziată, defecte de perfuzie în mai mult de o regiune vasculară sau absorbția pulmonară crescută cu taliu au identificat pacienții cu risc ridicat. și/sau ischemie semnificativă care au fost candidați pentru angiografia coronariană și revascularizare.

Testarea de stres în epoca actuală

Angiografia coronariană este acum efectuată la majoritatea pacienților cu IM ca parte a PCI primară (vezi capitolul 17) sau a managementului invaziv întârziat (vezi capitolul 14) la cei cu STEMI1-2 sau ca parte a unei strategii invazive timpurii la cei cu non-STEMI (vezi capitolul 16). care sunt supuși unei angiografii imediate sau precoce ca parte a tratamentului lor. Ghidurile Fundației Americane de Cardiologie/American Heart Association (ACCF/AHA) pentru pacienții la care se recomandă testarea de stres sunt similare pentru STEMI și non-STEMI, cu unele diferențe minore.

Testarea de stres în infarctul miocardic cu supradenivelare

PCI primară sau evaluarea invazivă întârziată după fibrinoliză sunt indicate pentru majoritatea pacienților cu STEMI (vezi capitolul 13). Singura indicație de clasă I pentru testele de rezistență în ACCF/AHA

Ghidul STEMI este limitat la subgrupul de pacienți fără caracteristici clinice cu risc ridicat, care nu au fost supuși angiografiei coronariene precoce.1 În plus, poate fi rezonabil să se ia în considerare (indicație de clasa IIb) testele de stres (1) pentru a ghida prescripția de exerciții post-externare sau (2) pentru a evalua semnificația funcțională a unei artere neinfarctate observată pe coronarografia, deoarece scopul testării de stres este preferată. ECG nu poate localiza ischemia.

Testarea de stres în infarctul miocardic cu supradenivelare

Pentru pacienții cu NSTEMI, se recomandă o abordare invazivă precoce (între 2 și 72 de ore de la prezentare) pentru majoritatea pacienților cu simptome în curs sau indicatori de risc crescut (vezi capitolul 16). Similar cu STEMI, testarea de stres la pacienții cu NSTEMI este efectuată în principal în subgrupul mic care prezintă un risc scăzut până la intermediar, pe baza scorului de risc clinic (scorul de tromboliza în infarctul miocardic [TIMI] 0 sau 1 sau scorul Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] <109), cu o strategie anterioară de management clinic selectată sau stabilită. motive. Evaluarea inițială neinvazivă cu teste de stres poate fi, de asemenea, preferabilă la pacienții cu creșterea troponinei care este suspectată a fi pe baza ischemiei la cerere (IM de tip 2; vezi Capitolul 1 și Capitolul 6) în cadrul clinic al altor comorbidități semnificative, cum ar fi sepsisul sau insuficiența renală acută. Această abordare atenuează efectul imediat al angiografiei coronariene la astfel de pacienți. După recuperarea din boala acută, testarea de stres poate ajuta la ghidarea deciziei de a continua cu angiografia coronariană.

Justificarea unei abordări ghidate de ischemie la pacienții cu infarct miocardic acut

Rațiunea care susține recomandările actuale pentru testarea la stres în infarctul miocardic acut se bazează în mare parte pe rezultatele studiilor din era pre-reperfuzie și pe rezultatele studiilor de testare a stresului efectuate în cadrul CAD cronice. Baza de dovezi care abordează testele de stres în aceste domenii este mult mai extinsă decât numărul relativ mic de studii efectuate în IM acut în era reperfuziei. Scopul testului de stres este de a identifica pacienții cu potențial risc ridicat dintr-o populație cu risc scăzut, pe baza ischemiei semnificative care se dezvoltă la un volum de muncă scăzut. Acești pacienți sunt apoi trimiși pentru angiografie, pe baza presupunerii că revascularizarea va avea ca rezultat un rezultat clinic îmbunătățit. Deși această abordare pare logică și este o recomandare de clasa I, există puține dovezi care să indice că această abordare are ca rezultat o mortalitate mai mică sau un risc mai mic de reinfarct.

Studiile din era pre-reperfuzie pe care se bazează parțial această paradigmă au implicat efectuarea de teste de stres în majoritatea populației cu IM acut, care în general era o populație „mai bolnavă” cu risc ridicat.11 Subgrupul actual de pacienți cu IM pentru care se recomandă testarea la stres reprezintă o populație foarte diferită. În cadrul CAD cronice, prezența ischemiei a fost mult timp considerată o variabilă importantă care influențează managementul pacientului. Cu toate acestea, trei substudii imagistice de stres care au fost efectuate ca parte a unor studii randomizate mari recente care compară terapia medicală cu revascularizarea, COURAGE (Rezultatele clinice folosind revascularizarea), BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)13 și STICH (Tratament chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică), nu au avut nicio valoare raportată ca prognostic14. pentru a identifica pacienții care au avut rezultate mai bune dacă au fost tratați cu revascularizare.15-17 O explicație comună pentru această observație este că terapia medicală optimă este asociată cu o rată atât de scăzută a evenimentelor încât rata nu poate fi scăzută în continuare cu revascularizare.18 Această problemă continuă să fie evaluată în studiul în curs de desfășurare privind eficacitatea comparativă a sănătății cu abordări medicale și invazive (ISCHEMIA).

Există și mai puține date care abordează această problemă la pacienții cu IM acut. Într-un subset al studiului GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico 2), valoarea prognostică a trei scoruri la teste de efort care au încorporat variabile multiple a fost demonstrată la 6251 de pacienți care s-au prezentat cu STEMI și care au fost tratați cu tromboliza. Ratele de mortalitate la șase luni calculate dintr-o versiune modificată a scorului Duke treadmill, scorul cel mai aplicat, au fost risc scăzut 0,6%, risc moderat 1,8% și risc ridicat 3,4% ($p < 0,0001$). ischemie silentioasa demonstrata prin ECG de efort, care a fost confirmata prin imagistica nucleara sau ecocardiografica; și CAD cu unul sau două vase la angiografia coronariană Pacienții au fost randomizați pentru PCI ($n = 96$) sau terapie medicală ($n = 105$). La o urmărire medie de 10,2 ani, obiectivul primar (un compus de moarte cardiacă, IM recidivant nonfatal sau revascularizare determinată de simptome) a fost semnificativ mai scăzut în grupul PCI (raportul de risc ajustat, 0,33; $P < 0,001$).21 Principala limitare a aplicării rezultatelor acestui studiu la criteriile mai largi ale populațiilor de pacienți de angiografie de timpurie se referă la angiografia de performanță, CAD cu unul sau două vase și ischemie silențioasă). În prezent, testarea de stres în cadrul MI este efectuată în primul rând la pacienții cu risc scăzut, care sunt tratați cu terapie medicală optimă. Capacitatea testelor de stres de a stratifica riscul cu acuratețe a acestui subgrup de pacienți, în general cu risc scăzut, și de a-i identifica pe cei care beneficiază de revascularizare, rămâne de demonstrat.

Tipuri de teste de stres Testare standard pe bandă de alergare

Testarea de efort poate fi efectuată folosind o bandă de alergare sau un ergometru. În Statele Unite, cea mai comună modalitate este banda de alergare. Alte modalități de exerciții, cum ar fi ergometria cu manivelă, nu sunt disponibile pe scară largă și sunt rar utilizate. Semnul distinctiv al unui răspuns ischemic este deprimarea segmentului ST, definită ca > 1,0 mm orizontală sau înclinată a segmentului ST la 60 până la 80 msec după

punctul J.22 Depresia segmentului ST apare cel mai frecvent în derivațiile precordiale laterale. Depresia segmentului ST nu localizează locul ischemiei miocardice. Denivelarea segmentului ST în derivațiile fără unde Q apare rar, dar, atunci când apare, poate identifica locul ischemiei miocardice și indică de obicei o stenoză de grad înalt în artera coronară care alimentează miocardul în acele derivații în care apare supradenivelarea segmentului ST. La pacientul post-IM, supradenivelarea segmentului ST poate apărea în derivații cu unde Q și este considerată un răspuns nespecific. În era pre-reperfuziei, durata exercițiului și răspunsul anormal al tensiunii arteriale (definite

în diverse studii ca eșecul tensiunii arteriale sistolice de a crește sau o scădere odată cu exercițiul) au fost cele mai importante variabile de prognostic.11 Scorurile la efort care combină variabile pot fi aplicate pentru stratificarea riscului.22 Scorul cel mai frecvent utilizat este scorul pe banda de alergare Duke, care poate fi calculat ca:

durata exercițiului (echivalenți metabolici estimați) - depresie ST maximă (în milimetri) - indice de angină pectorală

unde 0 = fără angină; 1 = nelimitat; iar 2 = limitativ.

Acest scor a fost dezvoltat inițial la pacienții cu CAD cronică și a fost validat pe scară largă în această populație. Există puține date care validează relația sa cu prognosticul post-IM.

Imagistica de stres

Cele două tipuri cel mai frecvent utilizate de imagistică de stres sunt MPI prin tomografia computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și ecocardiografia de stres. CMR de stres este, de asemenea, realizată din ce în ce mai mult pentru stratificarea riscului post-IM. Fiecare dintre aceste modalități oferă informații despre FEVS și dimensiunea infarctului. Rolul major al componentei de stres a testului este de a evalua prezența și amploarea ischemiei inductibile. Amploarea și severitatea ischemiei pe MPI nuclear pot fi exprimate ca scorul de diferență însumat, reflectând diferența dintre amploarea și severitatea defectului de perfuzie pe imaginile de stres (scorul de stres însumat) și amploarea și severitatea defectului de perfuzie pe imaginile de repaus (scorul de repaus însumat). Ischemia CMR poate fi evaluată prin imagistica de perfuzie vasodilatatoare sau anomalie de mișcare a peretelui indusă de dobutamina.24 SPECT-ul de stres și ecocardiografia pot fi efectuate cu stres de efort sau stres farmacologic. Uneori, stresul SPECT aplică o combinație a celor două.25

Stresul de efort este modalitatea preferată la majoritatea pacienților care sunt capabili să efectueze exerciții fizice adecvate, care este, în general, definită ca o sarcină de lucru minimă de 5 până la 6 echivalenți metabolici (MET). Avantajele exercițiului asupra stresului farmacologic includ măsurarea duratei exercițiului și a răspunsului la tensiunea arterială, ambele fiind variabile de prognostic importante. Stresul de efort imită, de asemenea, solicitările fizice pe care pacientul le poate experimenta după externare și poate fi folosit ca ghid pentru formularea prescripției de exerciții în scopuri de reabilitare cardiacă (vezi capitolul 34). Stresul farmacologic este de obicei rezervat pacienților care nu pot face

exerciții sau celor cu anomalii selectate la ECG de repaus, inclusiv blocul de ramură stângă (BBB) sau stimularea ventriculară. Pentru SPECT, stresul farmacologic s-a dovedit a fi mai specific la pacienții cu aceste anomalii de conducere din cauza dezvoltării frecvente a defectelor de perfuzie fals pozitive, în special la nivelul septului, care apar ca urmare a creșterii mai mari a frecvenței cardiace în timpul efortului.26 Stresul de efort este posibil din punct de vedere tehnic cu PET și CMR, dar este foarte solicitant. În practică, PET de stres și CMR de stres sunt de obicei efectuate cu agenți farmacologici.

Vasodilatator Imagistica de perfuzie miocardică Teste de stres Majoritatea testelor de stres farmacologice MPI sunt efectuate cu agenți care activează receptorii de adenozină. Există mai multe tipuri de receptori de adenozină.27 Stimularea receptorului de adenozină A2A determină vasodilatație coronariană, în primul rând prin producerea de adenozin monofosfat ciclic. Vasodilatația are ca rezultat o creștere de până la patru ori a fluxului sanguin miocardic. În prezența CAD obstructivă, creșterea fluxului sanguin este afectată, rezultând creșteri eterogene ale fluxului. Stimularea receptorilor de adenozină A1 promovează întârzierea conducerii prin nodul atrioventricular și poate duce la blocarea inimii. Stimularea receptorilor de adenozină A2B, A3 și A4 îmbunătățește degranularea mastocitelor și poate duce la bronhospasm. Agenții disponibili includ dipiridamol, adenozină și regadenoson. Dipiridamolul este un vasodilatator coronarian indirect care inhibă recaptarea intracelulară și dezaminarea adenozinei. Adenozina este un agonist nespecific al receptorilor de adenozină. Regadenoson este un agonist mai specific al receptorilor de adenozină A2A, cu afinitate slabă pentru receptorii A2B și A3. În prezent, regadenosonul este cel mai utilizat agent în Statele Unite. Logistic, este mai ușor de administrat, administrat în doză standard de 0,4 mg sub formă de bolus intravenos timp de 10 secunde. Atât dipiridamolul, cât și adenozina necesită dozare în funcție de greutate și sunt administrate sub formă de perfuzii intravenoase continue timp de 4 până la 6 minute printr-o pompă de perfuzie. Acești agenți cauzează de obicei modificări hemodinamice modeste, cu o scădere medie a tensiunii arteriale de 10 până la 20 mm Hg și o creștere medie mediată de reflex a frecvenței cardiace de 10 până la 30 bătăi/min. Aproximativ 5% dintre pacienți prezintă modificări hemodinamice mai severe, cu scăderi ale tensiunii arteriale sistolice de >35 mm Hg și creșteri ale frecvenței cardiace >40 bătăi/min. Metil xantinele (aminofilină, cofeină) pot bloca sau atenua efectele acestor agenți și trebuie menținute timp de cel puțin 24 de ore înainte de testare. Dipiridamolul oral poate exagera efectele fiziologice ale regadenosonului și adenozinei, ducând la hipotensiune arterială semnificativă și/sau bloc cardiac și reprezintă o contraindicație la utilizarea acestor agenți. Alte contraindicații includ boala semnificativă a sistemului de conducere cardiacă (sindromul sinusului bolnav sau blocul cardiac de gradul doi sau trei, în absența unui stimulator cardiac), boala obstructivă semnificativă a căilor respiratorii (astm activ sau boală pulmonară obstructivă severă, mai ales dacă este prezentă respirație șuierătoare) și hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica <90 mm Hg). Reacțiile adverse pot apărea cu toți agenții și pot include înroșirea feței, amețeli, dureri de cap, dispnee, disconfort toracic și disconfort abdominal sau crampe. Regadenoson provoacă reacții adverse mai puține și mai puțin severe decât

adenozina.28 Un avantaj relativ al adenozinei este timpul său scurt de înjumătățire (<10 secunde), cu rezolvarea rapidă a efectelor secundare, de obicei în 2 până la 3 minute prin simpla întrerupere a perfuziei. Aminofilina poate fi administrată ca antidot la pacienții cu reacții adverse severe și/sau prelungite. Dobutamina poate fi utilizată și cu MPI de stres farmacologic, dar este folosită mult mai rar, fiind rezervată în primul rând pacienților cu contraindicații la agenți vasodilatatori.

Testare de stres cu ecocardiografie cu dobutamina

Acest test este utilizat mai ales în afara cadrului de IM acut; stimularea inotropă cu dobutamina este cea mai comună formă de ecocardiografie de stres farmacologic efectuată în Statele Unite. Ecocardiografia de stres vasodilatator este efectuată mai frecvent în unele părți ale Europei și în alte părți. Dobutamina este o catecolamină sintetică care stimulează direct receptorii p-1 și p-2.29 Stimularea receptorilor p-1 are ca rezultat o creștere a contractilității și a frecvenței cardiace. Stimularea receptorilor p-2 determină vasodilatație. Dobutamina are ca rezultat, de asemenea, o stimulare ușoară a receptorilor a-1, ceea ce provoacă vasoconstricție. Efectele vasodilatatoare domină de obicei asupra efectelor vasoconstrictoare. Dobutamina se administrează intravenos cu o pompă de perfuzie în doze crescătoare, începând de la 5 până la 10 gg/kg pe minut și crescând cu 10 gg/kg pe minut la fiecare 3 minute până la o doză maximă de 40 gg/kg pe minut. Dobutamina are ca rezultat creșteri legate de doză ale contractilității miocardice și ale frecvenței cardiace. Răspunsul tensiunii arteriale este variabil, cu o creștere continuă a tensiunii arteriale sistolice la unii pacienți și cu o creștere inițială urmată de o scădere la alții. Beta-blocantele atenuează acțiunile fiziologice ale dobutaminei. La pacienții care nu ating ritmul cardiac țintă (în general 85% din ritmul cardiac maxim prezis de vârstă), se administrează de obicei atropină în doze de 0,25 până la 0,50 mg, până la o doză maximă de 2 mg. Testarea poate fi laborioasă la unii pacienți. Dobutamina are potențialul de a provoca schimbări hemodinamice semnificative și poate fi aritmogenă. Contraindicațiile includ hipertensiune arterială necontrolată, tahiaritmie atrială cu rată de răspuns ventricular necontrolată, antecedente de tahicardie ventriculară sau obstrucție semnificativă a tractului de evacuare VS. Efectele secundare includ disconfort toracic, dispnee, palpitații, dureri de cap, greață și disconfort la locul injectării. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2 minute, dar efectele fiziologice pot dura câteva minute. Efectele pot fi inversate prin administrarea intravenoasă a unui beta-blocant.

Siguranța și momentul testării de stres după infarctul miocardic

Contraindicațiile testării de stres includ sindroame coronariene acute care nu au fost stabilizate, aritmii semnificative necontrolate, stenoză aortică simptomatică severă, miocardită/pericardită acută, disecție aortică și embolă pulmonară. cauzate de stresul crescut al peretelui. Ventriculul este, de asemenea, mai aritmogen în situația acută comparativ cu CAD cronică, cu un potențial mai mare de a precipita o aritmie ventriculară care pune viața în pericol. Aceste preocupări sunt mai mult teoretice și anecdotice decât bazate pe dovezi. Există date limitate care abordează complicațiile testelor de stres în cadrul MI din epoca actuală.30,31

Momentul optim de realizare a testului de stres și intensitatea exercițiului care ar trebui atins în ceea ce privește maximizarea randamentului testului, minimizând în același timp riscul, sunt incerte. Cele două abordări tradiționale care au fost aplicate sunt testarea la nivel scăzut în zilele 2 până la 5 sau testarea cu simptome limitate, care se efectuează uneori încă din ziua 5, dar este de obicei amânată între 3 și 6 săptămâni. Testarea de nivel scăzut este de obicei încheiată la o sarcină de lucru de 5 până la 6 MET sau o frecvență cardiacă de 120 bătăi/min. Pentru pacienții cu STEMI, ghidurile de practică din SUA favorizează testarea de nivel scăzut înainte de externare față de testarea întârziată cu simptome limitate.1 Avantajele includ: (1) identificarea potențial a pacienților cu risc ridicat care ar putea experimenta un eveniment înainte de efectuarea întârziată a testării cu simptome limitate; (2) dobândirea de informații utile pentru formularea prescripției exercițiului de reabilitare cardiacă; și (3) beneficiu psihologic pentru pacient. Pentru subgrupul specific de pacienți care au suferit PCI cu succes a arterei infarctului și care au CAD semnificativ în alte locații, acest ghid recomandă imagistica de stres cu simptome limitate la 3 până la 6 săptămâni. La pacienții cu NSTEMI, ghidurile de practică recomandă testarea cu simptome limitate pentru pacienții cu risc scăzut sau mediu, cu cursuri clinice stabile, la 12 până la 24 de ore pentru cei cu angină instabilă și la 2 până la 5 zile pentru cei cu NSTEMI.3

Momentul de realizare a unui test de stres farmacologic este în esență același cu un test de efort. Studiul INSPIRE (Adenosine Sestamibi Post-Infarction Evaluation)31 a evaluat acuratețea adenozinei MPI pentru stratificarea riscului la 728 de supraviețuitori stabili clinic de IM. Timpul mediu până la testare la site-urile din SUA a fost de 2 zile, iar pacienții au fost testați încă de la 12 ore. Administrarea precoce a regadenosonului în cadrul MI nu a fost evaluată sistematic, dar utilizarea sa ar trebui să fie similară cu adenozina. Ambii agenți trebuie utilizați cu precauție adecvată în setarea MI. Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) a efectuat o revizuire a bazei de date a sistemului de raportare a evenimentelor adverse FDA și a identificat 26 de cazuri de IM și 29 de decese după administrarea de regadenoson între iunie 2008 și aprilie 2013 și 6 cazuri de IM și 27 de decese după administrarea de adenozină între mai 1995 și aprilie 2013. împotriva utilizării acestor agenți la pacienții cu dovezi de ischemie miocardică acută (de exemplu, angină instabilă sau instabilitate cardiovasculară). Prospectele pentru ambii agenți menționează, de asemenea, că au fost raportate convulsii în urma administrării acestora. Dobutamina nu este un agent aprobat de FDA pentru testarea stresului cardiac. Cu toate acestea, este folosit în mod obișnuit off-label în acest scop. Dobutamina teoretic poate fi asociată cu un risc mai mare decât agenții de stres vasodilatatori, deoarece stimulează sistemul nervos adrenergic. Efectele sale, în special tahicardia atunci când sunt administrate cu atropină, pot fi prelungite și dificil de inversat la fiecare pacient. Diverse surse recomandă amânarea testării de stres cu dobutamina MI cel puțin până în ziua 3.8 Experiența clinică sugerează că toate tipurile de teste de stres în populația cu dureri toracice acute sunt în general sigure atunci când sunt efectuate în centre cu experiență, sub supraveghere atentă.

Selecția dintre testul standard pe banda de alergare și o procedură de imagistică de stres

Decizia majoră care influențează selecția unui anumit test de stres implică cel mai frecvent testul standard de efort pe banda de alergare versus o procedură de imagistică de stres. Imagistica de stres este mai sensibilă decât testul standard pe banda de alergare în scopuri de diagnostic. Cu toate acestea, în scopuri de prognostic, la pacienții cu un ECG de repaus normal sau aproape normal, testul standard pe bandă de alergare este aproape la fel de precis ca imagistica de stres pentru a prezice rezultatul clinic. stratificarea.35 Avantajele testului standard de bandă de alergare includ costuri mai mici, disponibilitate mai largă și simplitate. Ghidurile de practică din SUA recomandă testul standard pe bandă de alergare ca fiind „cea mai rezonabilă" opțiune la pacienții capabili să efectueze un exercițiu adecvat, care au un ECG de repaus interpretabil.3 Imagistica de stres este recomandată pentru pacienții care nu pot face efort sau la cei cu un ECG neinterpretabil, care este definit ca anomalii ale segmentului ST de bază, hipertrofie VS cu modificări ST-T secundare, utilizare ritmată și pre-excitație334. Pacienții cu LBBB reprezintă un subgrup unic. Pacienții care prezintă durere toracică acută și LBBB noi sunt considerați a avea o variantă

de STEMI și, în general, sunt supuse angiografiei precoce. Pacienții cu LBBB cronică sau ritm ventricular stimulat care prezintă un risc scăzut până la mediu sunt candidați pentru imagistica de stres. Exercițiul MPI la acești pacienți s-a dovedit a avea mai frecvente defecte de perfuzie fals pozitive, în special în sept.26 Acești pacienți sunt stresați de preferință cu un agent vasodilatator. Imagistica de stres este, de asemenea, recomandată peste testul standard pe bandă de alergare la pacienții care sunt supuși angiografiei coronariene precoce și au CAD semnificativ în vase, altele decât artera asociată infarctului. Testul standard pe banda de alergare nu poate localiza ischemia. În acest cadru, este de preferat un test imagistic cu simptome limitate întârziat cu 3 până la 6 săptămâni.1

Selectarea între procedurile de imagistică de stres

Există puține date comparative directe care evaluează diferitele modalități de imagistică de stres. În cadrul CAD cronice, o meta-analiză mare a raportat că rezultatul pacienților cu MPI de stres normal sau cu ecocardiogramă de stres normal este excelent.36 Pentru majoritatea pacienților, oricare dintre tehnicile imagistice poate fi utilizată pentru a aborda problemele clinice relevante. Două dintre cele mai practice considerații pentru selectarea dintre modalități includ disponibilitatea și costul/rambursarea. În instituțiile în care sunt disponibile mai multe modalități de imagistică, o recomandare comună pentru a decide între ele este „expertiza locală". Cu toate acestea, această recomandare este, în general, de puțină valoare, deoarece instituțiile care efectuează mai multe modalități se consideră de obicei „experte" în fiecare modalitate pe care o efectuează. Problema costurilor este complexă și este legată de diferitele taxe aplicate în Medicare față de pacienții non-Medicare și de spitalizare față de ambulatoriu. Caracteristicile pacientului individual pot fi utile pentru a conferi avantaje relative ale unei tehnici față de alta. Aceste avantaje pentru unele caracteristici clinice comune sunt enumerate în Tabelul 30-2. Avantajele enumerate pentru tehnici individuale pentru o anumită caracteristică ar trebui privite ca avantaje relative și nu recomandări absolute. Contraindicațiile pentru utilizarea agenților de stres farmacologic sunt, de asemenea, incluse în selecția testului.

Vârsta pacientului este o considerație pentru selecția testului, în primul rând din cauza impactului potențial al expunerii la radiații.

TABELUL 30-2 Caracteristicile pacientului care influențează selecția testului

BPOC, Boală pulmonară obstructivă cronică; ECG, electrocardiografie; ICD, defibrilator cardiac implantabil; LBBB, bloc de ramură stângă; MPI, imagistica de perfuzie miocardică; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie cu emisie de un singur foton.

care expune un pacient adult în vârstă la radiații ionizante. Cu toate acestea, majoritatea tinerilor pacienți cu infarct miocardic se confruntă cu o viață de mai multe proceduri imagistice asociate cu radiații ionizante, inclusiv angiografia coronariană și posibila imagistică nucleară și CT. Din acest motiv, ecocardiografia și CMR sunt avantajoase față de tehnicile nucleare la pacienții tineri.

După cum sa menționat mai devreme, exercițiile fizice sunt în general preferate atunci când este posibil față de testele de stres farmacologic. Majoritatea laboratoarelor nu sunt capabile să efectueze exerciții PET sau exerciții CMR. Pacienții cu LBBB sau ritm ventricular stimulat sunt studiați de preferință cu vasodilatator MPI sau CMR. Înrăutățirea mișcării peretelui în sept în prezența LBBB sau stimularea este mai puțin specifică din cauza anomaliei de conducere. O situație similară apare la pacienții care prezintă anomalii extinse (multiple) ale mișcării peretelui regional în repaus. Ischemia în această situație este în general determinată mai precis de MPI sau CMR de perfuzie. Calitatea imaginii ecocardiografice la pacienții cu obezitate sau boală pulmonară obstructivă cronică poate fi foarte variabilă, dar, în general, este mai probabil să fie dificilă din punct de vedere tehnic la aceste subgrupuri de pacienți.39 La unii pacienți, calitatea rămâne semnificativ compromisă chiar și după administrarea de contrast. Obezitatea poate compromite calitatea imaginii cu orice tehnică, dar MPI nuclear sau CMR de obicei nu sunt afectate în același grad ca ecocardiografia. La pacienții cu obezitate severă, calitatea imaginii cu noile sisteme de camere ultrarapide SPECT40'41 sau cu PET42 (care are corecție a atenuării încorporată) sau CMR43 este adesea excelentă. Pacienții cu insuficiență renală semnificativă sau dispozitive cardiace, în general, nu sunt candidați pentru CMR, deși progresele tehnice vor duce probabil la modificări ale acestor contraindicații relative în viitor.

Testare tardivă (peste 6 săptămâni) după infarct miocardic

Evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng pentru candidatura la defibrilator cardiac implantabil

Reevaluarea FEVS la mai mult de 40 de zile după externarea la pacienții cu FEVS redusă inițial <40% este utilă pentru aplicarea ghidurilor de practică curente pentru implantarea unui ICD pentru prevenirea primară a morții subite după IM (vezi Figura 30-3; vezi și capitolul 28). Ca și în cazul evaluării timpurii a FEVS, oricare dintre tehnici poate fi aplicată

pentru a efectua această măsurare. În practică, măsurarea este cel mai frecvent efectuată cu ecocardiografie. Tehnicile nucleare sau CMR sunt de obicei rezervate pentru cazurile în care imaginile ecocardiografice sunt suboptime din punct de vedere tehnic și, uneori, când pacientul și/sau cardiologul sunt echivoc să procedeze cu implantarea ICD și o măsurare de confirmare a FEVS adaugă mai multă certitudine luării deciziilor.

Testarea viabilitatii

În medicina cardiovasculară contemporană s-au înregistrat progrese mari în ambele domenii ale farmacoterapiei și tehnicilor chirurgicale cardiovasculare. Acest progres a condus la dezvoltarea unui scenariu clinic provocator - pacientul cu cardiomiopatie ischemică severă care primește terapie medicală optimă și prezintă un risc chirurgical semnificativ pentru revascularizare completă. În ciuda unui volum mare de literatură disponibilă în domeniu, rolul pt

testarea viabilității pentru a ajuta în procesul de decizie rămâne în discuție.

Atât asomarea miocardului, cât și miocardul în hibernare reprezintă afecțiuni cu funcție miocardică redusă (vezi capitolul 24). Asomarea miocardică rezultă din ocluzia coronariană acută.44 Reducerea fluxului sanguin provoacă inițial disfuncție contractilă care persistă după restabilirea fluxului sanguin. Uimirea se rezolvă în 6 săptămâni. Miocardul hibernant a fost descris ca o adaptare miocardică la o reducere a fluxului sanguin; este suficient de semnificativ pentru a afecta funcția, dar nu în măsura în care să producă infarctul.44-46 Cu toate acestea, patogenia hibernației miocardice poate fi mai complexă, cu exemple de reduceri ale fluxului sanguin coronarian care urmează disfuncției VS mai degrabă decât o precedă. Ultrastructural există modificări fenotipice caracterizate prin pierderea sarcomerelor și miofibrilelor care sunt cuplate cu modificări ale mediului extracelular care implică de obicei o creștere a depunerii de material colagen în matricea extracelulară. Amploarea fibrozei extracelulare poate prezice reversibilitatea hibernarii, cu zone de fibroză redusă sau absentă care sunt predictive pentru recuperarea funcțională după revascularizare. Recuperarea miocardului hibernant este variabilă, în funcție de durata și amploarea acestor modificări ultrastructurale. Timpul de recuperare poate fi de până la 10 zile când există puține anomalii structurale până la 6 luni și mai mult atunci când există o tulburare ultrastructurală severă. Pacienții cu FEVS sever redusă persistent pot fi candidați pentru testarea viabilității. Diferitele modalități de imagistică se bazează pe mecanisme diferite pentru a demonstra un miocard viabil.47

Ecocardiografia cu dobutamina și CMR depind de rezerva contractilă. Răspunsul clasic de viabilitate este îmbunătățirea inițială a mișcării peretelui cu dobutamina în doză mică într-o regiune cu funcție redusă în repaus, urmată de agravarea funcției la dobutamina mai mare pe măsură ce regiunea devine ischemică (răspuns bifazic).

Nuclear SPECT MPI cu taliu sau tehnețiu necesită integritatea membranei celulare. Captarea miocardică a taliului depinde de un proces activ de adenozin trifosfatază sodiu-potasiu. Imagistica standard cu taliu de stres include imagistica de redistribuție efectuată la 3 până

la 4 ore după imagistica de stres. Detectarea miocardului viabil poate fi îmbunătățită prin efectuarea reinjectării cu taliu înainte de obținerea imaginilor de redistribuire sau prin efectuarea imagistică tardivă întârziată cu 18 până la 24 de ore. Spre deosebire de taliu, absorbția celulară a tehneţiului are loc prin difuzie pasivă. Acest proces se bazează pe membranele mitocondriale intacte. Detectarea miocardului viabil folosind tehneţiu poate fi îmbunătățită prin administrarea de nitroglicerină înainte de obținerea imaginilor de repaus.

PET nucleară necesită metabolism conservat pentru a demonstra viabilitatea miocardică. Hibernarea miocardului folosește de preferință glucoza față de acizii grași liberi ca sursă principală de combustibil. Constatarea clasică este o zonă de nepotrivire constând în perfuzie redusă, dar absorbție conservată a fluorodeoxiglucozei (FDG).

CMR de perfuzie depinde de demonstrarea absenței formării cicatricilor pentru a identifica miocardul viabil. Gadoliniul difuzează încet în spațiul extracelular în regiunile de cicatrizare a miocardului. Absența captării gadoliniului la imagistica întârziată este în concordanță cu miocardul viabil. Revizuirea literaturii indică faptul că, printre aceste modalități, tehnicile de perfuzie au o sensibilitate mai mare, în timp ce tehnicile cu dobutamina au o specificitate mai mare pentru identificarea miocardului viabil (aplicat în primul rând pentru recuperarea funcției regionale după revascularizare ca punct final).48-49

Evaluarea viabilității și revascularizarea coronariană

S-a demonstrat că revascularizarea la pacienții cu viabilitate semnificativă îmbunătățește funcția cardiacă și rezultatul clinic.45-49 Dovezile care susțin aceste observații se bazează în primul rând pe studii observaționale mici din centre unice. Studiile în domeniu au fost provocatoare din punct de vedere al designului, ducând la probleme cu generalizarea și aplicabilitatea rezultatelor lor. Aceste provocări apar secundar: (1) diferențelor în definirea viabilității și a limitelor pentru obiectivele clinice utilizate ca măsurători de rezultat; (2) diferențe în criteriile de includere pentru aceste studii, care culminează cu incapacitatea de a compara în mod direct studiile de testare a viabilității cu validitate rezonabilă; (3) eterogenitatea modalităților imagistice utilizate în aceste studii; și (4) lipsa descrierii completității revascularizării la acei pacienți selectați pentru revascularizare agresivă pe baza rezultatelor testelor de viabilitate.

Un substudiu nerandomizat al studiului STICH (vezi capitolul 25) a examinat rolul evaluării viabilității miocardice în identificarea pacienților la care ar putea exista un beneficiu de supraviețuire cu CABG.50 Testarea viabilității a inclus SPECT sau ecocardiografia cu dobutamina. Din cei 1212 de pacienți înscriși în STITCH, doar 601 au fost supuși unor teste de viabilitate. Analiza neajustată a sugerat că prezența unei viabilități miocardice substanțiale a prezis un beneficiu de supraviețuire, cu 63% supraviețuire a pacienților cu viabilitate față de 49% supraviețuire a pacienților fără viabilitate (P = 0,003). Cu toate acestea, această diferență nu a persistat după ajustarea pentru variabilele de bază (P = 0,21). Nu a existat nicio interacțiune demonstrabilă între viabilitate, alocarea tratamentului și supraviețuire (P = 0,53). Rezultatele substudiului de viabilitate STICH au fost controversate.46,48,49 Există mai multe limitări ale acestui studiu. Mai puțin de 50% dintre

pacienții înscriși în STICH au fost supuși unor teste de viabilitate. Testarea viabilității a fost limitată la SPECT sau ecocardiografie cu dobutamina și nu a inclus FDG-PET sau CMR cardiacă. Prezența viabilității miocardice a fost măsurată într-un mod binar, în timp ce dovezile disponibile sugerează că conceptul de viabilitate este mai degrabă un proces continuu, progresiv, decât un fenomen total sau deloc. În cele din urmă, nu au fost raportați parametri integrali ai funcției ventriculare, cum ar fi geometria ventriculară, volumele, grosimea peretelui și fracția de ejecție.

Decizia de a continua cu revascularizarea, în special CABG, la pacienții cu funcția ventriculară deprimată semnificativ reprezintă o provocare clinică, echilibrând riscurile procedurii față de beneficiul potențial. În ciuda rezultatelor negative ale studiului de viabilitate STICH, mulți clinicieni consideră că testarea viabilității poate fi de ajutor în acest context. FDG-PET și CMR de perfuzie predomină ca tehnici cele mai favorizate. În instituțiile în care ambele modalități sunt disponibile, oricare dintre tehnici poate fi selectată. Camerele PET-CMR devin din ce în ce mai disponibile. Imagistica hibridă PET-CMR va apărea probabil ca metoda preferată de evaluare a viabilității în viitor.

REZUMAT

testare standard pe bandă de alergare, imagistica nucleară de stres folosind SPECT sau PET și RMN de repaus și de stres. Testul sau testele specifice care sunt selectate la pacienții individuali depind de întrebarea clinică abordată, de cursul în timp al IM acut și de caracteristicile specifice ale pacientului.

Referințe

O'Gara PT, și colab.: 2013 Ghid ACCF/AHA pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Journal of the American College of Cardiology 61:e78-e140, 2013.

Steg PG, și colab.: Ghidurile ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care se prezintă cu supradenivelare de segment ST, European Heart Journal 33:2569-2619, 2012.

Amsterdam EA, et al.: 2014 Ghidul AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie 64:e139-e228, 2014.

Hamm CW, et al.: Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST, European Heart Journal 32:2999-3054, 2011.

Miller TD, Sciagra R, Gibbons RJ: Aplicarea tomografiei computerizate cu emisie de foton unic de techneţiu-99m sestamibi în infarctul miocardic acut: măsurarea efectului terapiei, The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 54:213-229, 2010.

Botker HE, Kaltoft AK, Pedersen SF, Kim WY: Measuring myocardial salvage, Cardiovascular Research 94:266-275, 2012.

Silver MT, et al.: O regulă clinică pentru a prezice fracția de ejecție a ventriculului stâng conservată la pacienții după infarct miocardic, Annals of Internal Medicine 121:750-756, 1994.

Flachskampf FA, et al.: Cardiac imaging after myocardial infarct, European Heart Journal 32:272-283, 2011.

Marra MP, Lima JAC, Iliceto S: MRI in acute myocardial infarct, European Heart Journal 32:284-293, 2011.

Amsterdam EA, și colab.: Testarea pacienților cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri în piept: o declarație științifică de la American Heart Association, Circulation 122:17561776, 2010.

Shaw LJ, și colab.: O metaanaliză a stratificării riscului înainte de descărcare după infarct miocardic acut cu electrocardiografie de stres, perfuzie miocardică și imagistica funcției ventriculare, American Journal of Cardiology 78:1327-1337, 1996.

BodenWE, et al.: Terapia medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă, New England Journal of Medicine 356:1503-1516, 2007.

Grupul de studiu BARI 2D: un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala coronariană, New England Journal of Medicine 360:2503-2515, 2009.

Velazquez EJ, și colab.: Chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, New England Journal of Medicine 364:1607-1616, 2011.

Shaw LJ, et al.: Rezultatele și rezultatele imagistice de perfuzie miocardică de stres inițial la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă randomizați la terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată, American Heart Journal 164:243-250, 2012.

Shaw L, și colab.: Impactul funcției ventriculare stângi și amploarea ischemiei și cicatricii prin imagistica de perfuzie miocardică de stres asupra prognosticului și reducerii riscului terapeutic la pacienții diabetici cu boală coronariană: rezultate din studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), Journal of Nuclear Cardiology 8-2696:,5 8-2196.

Panza JA, și colab.: Ischemia miocardică inducibilă și rezultatele la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă, Journal of the American College of Cardiology 61:18601870, 2013.

Fang JC: Subestimarea terapiei medicale pentru boala coronariană, din nou. New England Journal of Medicine 364:1671-1673, 2011.

ClinicalTrials.go . Studiu internațional privind eficacitatea comparativă a sănătății cu abordări medicale și invazive (ISCHEMIA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522.

Villella M, și colab.: Sisteme de scor ergometric după infarctul miocardic: performanța prognostică a scorului Duke Treadmill, Scorul Centrului medical al administrației pentru veterani și a unui sistem de scor nou, indicele GISSI-2, într-o cohortă de supraviețuitori ai infarctului miocardic acut, American Heart Journal 145:475-4003, 2003.

Erne P, și colab.: Efectele intervențiilor coronariene percutanate în ischemia silențioasă după infarctul miocardic: studiul controlat randomizat SWISSI II, JAMA 297:1985-1991, 2007.

Fletcher GF, et al.: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la American Heart Association, Circulation 128:873-934, 2013.

Shaw L, et al.: Prognoza în era cercetării privind eficacitatea comparativă: unde este cardiologia nucleară acum și unde ar trebui să fie? Journal of Nuclear Cardiology 19:1026-1043, 2012.

Heydari B, Y, Kwong R: Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă pentru boala cardiacă ischemică: actualizare privind diagnosticul și prognosticul, Subiecte în imagistica prin rezonanță magnetică 23:21-31, 2014.

Elhendy AA, Gregory SA, Holly TA, Vitola JV: Actualizare clinică ASNC. Protocoale combinate de stres farmacologic și de efort la nivel scăzut pentru imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi, Journal of Nuclear Cardiology 16:163-166, 2009.

Henzlova MJ, et al.: Ghidurile de imagistică ASNC pentru procedurile de cardiologie nucleară. Stress protocols and tracers, Journal of Nuclear Cardiology 16:331-343, 2009.

Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB: Receptorii de adenozină ca ținte pentru medicamente - care sunt provocările? Nature Reviews Drug Discovery 12:265-286, 2013.

Iskandrian AE, și colab.: Evaluare comparativă adenozină versus regadenoson în imagistica de perfuzie miocardică: Rezultatele studiului internațional multicentric ADVANCE Phase 3, Journal of Nuclear Cardiology 14:645-658, 2007.

Gilstrap LG, Bhatia RS, Weiner RB, Dudzinski DM: Ecocardiografia de stres cu dobutamina: o revizuire și o actualizare, Rapoarte de cercetare în cardiologie clinică 5:69-81, 2014.

Karha J, și colab.: Siguranța testării de stres în timpul evoluției anginei pectorale instabile sau a infarctului miocardic fără supradenivelare ST, The American Journal of Cardiology 94:1537-1539, 2004.

Mahmarian JJ, et al.: Un studiu multinațional pentru a stabili valoarea imagistică precoce a adenozinei techneţiu-99m sestamibi perfuzie miocardică în identificarea unui grup cu risc scăzut pentru externarea precoce a spitalului după infarct miocardic acut, Journal of the American College of Cardiology 48:2448-2457, 2006.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente: FDA avertizează cu privire la riscul rar, dar serios, de atac de cord și deces cu medicamentele pentru teste de stres nuclear cardiac Lexiscan (regadenoson) și Adenosan (adenozină). http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM375668.pdf.

Fihn SD, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Preventivă Cardiovasculară, Angiografie și Intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici, Circulație 126:e354-e471, 2012.

Wolk MJ, și colab.: ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare corespunzătoare multimodalității pentru detectarea și evaluarea riscului de boala cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației Americane de Cardiologie Criterii de utilizare adecvată Task Force, American Heart Association of Faichoreology, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Asociația Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons, Journal of the American College of Cardiology 63:380-406, 2014.

Shaw LJ, și colab.: Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfuzie single photon emission computer tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) Trial, Circulation 124:1239-120149, .

Metz LD, și colab.: Valoarea prognostică a imagistică a perfuziei miocardice la efort normal și a ecocardiografiei la efort: o meta-analiză, Journal of the American College of Cardiology 49:227237, 2007.

Mark DB, et al.: ACC/AHA/ASE/ASNC/HRS/IAC/Mended Hearts/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SNMMI 2014 declarație de politică de sănătate privind utilizarea imagisticii cardiovasculare neinvazive: un raport al Comitetului de calitate clinică al Colegiului American de Cardiologie, Jurnalul Colegiului American de Cardiologie, 8-61416, 8-61416.

Fazel R, et al.: Abordări pentru îmbunătățirea siguranței radiațiilor în imagistica cardiovasculară: o declarație științifică de la American Heart Association, Circulation 130:1730-1748, 2014.

Supariwala A, și colab.: Fezabilitatea și valoarea prognostică a ecocardiografiei de stres la pacienții obezi, obezi morbid și super obezi trimiși pentru chirurgie bariatrică, Echocardiography 31:879-885, 2014.

Gimelli A, și colab.: Evaluarea ischemiei la pacienții obezi: fezabilitatea și acuratețea unui protocol cu doze mici cu o cameră cu cadmiu-zinc Telluride, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 39:1254-1261, 2012.

Nakazato R, și colab.: SPECT cantitativ de înaltă eficiență cadmiu-zinc-Telluride cu sistem dedicat de colimare cu găuri paralele la pacienții obezi: rezultatele unui studiu multicentric, Journal of Nuclear Cardiology 22:266-275, 2015.

Chow BJW, și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică PET la pacienții obezi, JACC: Cardiovascular Imaging 7:278-287, 2014.

Shah RV, et al.: Imagistica CMR cu perfuzie de stres vasodilatator este fezabilă și prognostică la pacienții obezi, JACC: Cardiovascular Imaging 7:462-472, 2014.

Canty Jr JM, Suzuki G: Perfuzie și contracție miocardică în ischemia acută și boala cardiacă ischemică cronică, Journal of Molecular and Cellular Cardiology 52:822-831, 2012.

Lim SP, McArdle BA, Beanlands RS, Hessian RC: Myocardial viability: it is still alive, Seminars in Nuclear Medicine 44:358-374, 2014.

Shah BN, Khattar RS, Senior R: Miocardul hibernant: concepte actuale, dileme de diagnostic și provocări clinice în era post-STICH, European Heart Journal 34:1323-1336, 2013.

Arrighi J,Dilsizian V: Multimodality imaging for assessment of myocardial viability: nuclear, echocardiography, MR, and CT, Current Cardiology Reports 14:234-243, 2012.

Bax J, Delgado V: Viabilitatea miocardică ca parte integrantă a abordării diagnostice și terapeutice a insuficienței cardiace ischemice, Journal of Nuclear Cardiology 22:229-245, 2015.

Allman K: Evaluare noninvazivă a viabilității miocardice: starea actuală și direcții viitoare, Journal of Nuclear Cardiology 20:618-637, 2013.

Bonow RO, et al.: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction, New England Journal of Medicine 364:1617-1625, 2011.

Ecocardiografia la pacientii cu infarct miocardic

Anique Ducharme și Jean-Claude Tardif

INTRODUCERE

Ecocardiografia este o modalitate imagistică rapidă, neinvazivă, portabilă și ieftină, ceea ce o face tehnica preferată pentru evaluarea pacienților cu infarct miocardic (IM).1 Evaluarea ecocardiografică se concentrează pe rezultatul funcțional al bolii coronariene (CAD), evaluarea mișcării globale și segmentare a peretelui și complicațiile MI.2.

Acest capitol se concentrează pe rolul ecocardiografiei la pacienții cu IM, pentru evaluarea acesteia, diagnosticarea complicațiilor și stratificarea riscului. Utilizarea ecocardiografiei pentru evaluarea durerii toracice în departamentul de urgență este discutată în altă parte în această carte (vezi capitolul 9). Selectarea dintre ecocardiografie și alte abordări imagistice alternative pentru evaluarea structurală și ischemică după IM este abordată în Capitolul 30.

Ischemia rezultă dintr-un raport anormal al necesarului de oxigen al miocardului. Primele anomalii fiziologice care apar (Figura 31-1) sunt modificări biochimice celulare, urmate de un defect de perfuzie și apoi disfuncție diastolică și, la scurt timp după aceea, afectarea îngroșării și mișcării peretelui sistolic regional. Modificările electrocardiografice ischemice și simptomele clinice ale anginei (dacă apar) sunt manifestări tardive ale ischemiei. În lumina acestei secvențe de evenimente, ecocardiografia reprezintă un instrument unic și sensibil pentru depistarea precoce a ischemiei miocardice.2 Poate fi dificil să se discrimineze anomaliile regionale ale mișcării peretelui (RWMA) cauzate de ischemie acută de cele datorate unui IM anterior, dar păstrarea grosimii normale a peretelui și a ecogenității sugerează un eveniment acut, în timp ce un segment de reflexie cronică este asociat. În plus, prezența RWMA reversibile și modificări ale electrocardiogramei (ECG) sugerează ischemie reversibilă; recuperarea funcției peretelui segmentar după dispariția durerii toracice poate dura de la câteva minute pentru episoadele ischemice de scurtă durată (10 minute sau mai puțin) până la zile la pacienții cu ischemie prelungită, un fenomen numit asomare miocardică (vezi capitolul 4).

DIMENSIUNEA SI LOCALIZAREA INFARCTULUI

Mișcarea peretelui și localizarea infarctului electrocardiografic

Modificările ECG nu se corelează întotdeauna cu cantitatea de miocard deteriorat, iar amploarea disfuncției este adesea considerabil mai mare decât cea de așteptat în raport cu dimensiunea zonei necrotice, deoarece cuprinde nu numai zona infarctului real, ci și segmente stupefiate și hibernante și disfuncția de la evenimentele coronariene anterioare. În consecință; ecocardiografia este un predictor mai bun al extinderii și localizării IM și a disfuncției ventriculare asociate decât ECG. Această observație este valabilă mai ales în IM inferior, deoarece septul nu este bine evaluat prin modalitățile electrocardiografice.3 Când se identifică un IM anterior pe ECG, cel puțin unul dintre segmentele anterioare va prezenta RWMA la ecocardiografie, amploarea disfuncției fiind determinată de nivelul la care apare obstrucția în artera coronară descendentă anterioară stângă. Dacă obstrucția este situată proximal de primul perforator septal, toate segmentele septului anterior, peretele anterior

și apexul vor fi afectate, în timp ce obstrucția distală de primul perforator septal economisește de obicei segmentele bazale ale septului anterior și ale peretelui anterior. Sensibilitatea și specificitatea ECG cu 12 derivații pentru detectarea unui IM apical sunt scăzute, în ciuda îndeplinirii mai multor criterii ECG bine caracterizate, în timp ce implicarea apicală este clar identificată și cuantificată prin ecocardiografie2. Prezența undelor Q este asociată cu o suprafață mai mare și cu un grad mai sever de disfuncție apicală, iar supradenivelarea ventriculului stâng poate fi asociată cu o supradenivelare persistentă a ventriculului stâng. ecocardiogramă.4

Ecocardiografie și anatomie coronariană

Folosind studii corelative cu angiografie coronariană și ecocardiografie la pacienții cu IM acut, a fost determinată artera coronariană specifică care perfuzează fiecare segment al ventriculului stâng (Figura 31-2).

Ecocardiografie după terapia de reperfuzie

Restabilirea fluxului antegrad după reperfuzia farmacologică sau mecanică este de obicei asociată cu îmbunătățirea mișcării peretelui, mai puține complicații și scăderea mortalității. Gradul de recuperare funcțională este legat de durata ocluziei, extinderea zonei ischemice și succesul reperfuziei. Recuperarea are loc de obicei la 24 de ore până la 10 zile după reperfuzie, dar poate dura până la 6 săptămâni dacă este prezentă asomarea (vezi capitolul 4 și capitolul 32).5 Miocardul asomat a avut, prin definiție, fluxul restabilit (prin angioplastie sau tromboliza sau spontan), dar rămâne temporar disfuncțional. Ecocardiografia combinată cu stimularea inotropă în doză mică cu dobutamina (5 până la 10 ^g/kg/min) poate fi utilizată pentru a distinge miocardul asomat după revascularizare de miocardul neviabil (vezi Ecocardiografia de stres). dilatarea ventriculară la 1 până la 6 luni după evenimentul inițial; prin contrast, remodelarea adversă a peretelui ventricular stâng va continua să crească la pacienţi fără reperfuzie reuşită.7

Restabilirea angiografică a fluxului într-o arteră epicardică nu reflectă cu acuratețe perfuzia la nivel microvascular.8 Lipsa reperfuziei miocardice în ciuda fluxului epicardic restabilit este denumită fenomenul „no-reflow” (vezi capitolul 24).8 Adecvarea fluxului sanguin miocardic după revascularizarea farmacologică sau mecanică poate fi efectuată cu ajutorul ecocardiografiei de contrast. la parametrii clinici și ECG clasici. Tehnicile de contrast miocardic au demonstrat o corelație bună cu metodele angiografice de evaluare a reperfuziei microvasculare la pacienții cu IM acut, cum ar fi numărul de cadre corectat de tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) (cTFC), gradul de perfuzie miocardică TIMI (TMPG) și gradul de blush miocardic TIMI.9

EVALUAREA FUNCȚIEI VENTRICULARĂ STÂNGA

Evaluarea funcției ventriculare stângi sistolice

O fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) redusă după IM este un predictor puternic al rezultatului slab. O scădere imediată a funcției sistolice a ventriculului stâng poate fi

observată cu debutul necrozei, dar poate apărea și o remodelare adversă suplimentară a ventriculului stâng din cauza expansiunii infarctului (vezi capitolul 4 și capitolul 36). O astfel de remodelare se caracterizează prin mărirea zonei hipokinetice/akinetice primare și dilatarea ventriculului stâng, care poate duce la dezvoltarea insuficienței cardiace. Volumele ventriculare stângi mărite inițial sugerează o leziune miocardică extinsă, dar ecocardiogramele secvenţiale pot fi necesare pentru detectarea remodelării adverse a ventriculului stâng; Funcţia sistolică a ventriculului stâng se poate îmbunătăţi în timp după un IM reperfuzat. La pacienţii cu disfuncţie ventriculară cel puţin moderată la începutul unui IM, este necesară reevaluarea FEVS aproximativ 40 de zile mai târziu pentru a determina dacă implantarea unui defibrilator cardiac este justificată (vezi capitolul 28).10

Evaluarea calitativă și semicantitativă a funcției sistolice ventriculare stângi

Funcţia ventriculară globală și regională poate fi evaluată prin ecocardiografie. La câteva secunde după ocluzia coronariană, scăderea amplitudinii excursiei endocardice și îngroșarea peretelui devin evidente în zona furnizată de artera obstrucționată; anomalia este definită ca hipokinezie atunci când contracţia este în mod normal direcţionată, dar cu amploare redusă, akineză când este absentă sau diskineză când este prezentă bombarea sistolice.

Indicele scorului de mișcare a peretelui

Evaluarea semicantitativă a contracției ventriculare stângi regionale este furnizată de indicele de scor al mișcării peretelui (WMSI). Asociația Americană a Inimii (AHA), ca parte a unui efort de a unifica analiza mișcării peretelui între diferitele modalități de imagistică, a recomandat un model cu 17 segmente atunci când este evaluată perfuzia, dar modelul cu 16 segmente (Figura 31-2) rămâne recomandat clinic pentru imagistica funcțională, deoarece capacul apical nu se contractă11. ramurile arterelor (Figura 31-3). Recomandările societății profesionale11 sugerează ca fiecărui segment să fie atribuit un scor în funcție de contractilitatea acestuia, după cum urmează: (1) normal sau hipercinetic, (2) hipocinetic, (3) akinetic (îngroșare absentă sau neglijabilă) și (4) diskinetic (subțiere sau întindere sistolice, de exemplu anevrism). Spre deosebire de recomandările anterioare, clinicienii ar trebui să se abțină de la atribuirea unui scor separat de mișcare a peretelui pentru anevrism; în plus, nu a fost desemnat un scor specific pentru hiperkineza compensatorie. WMSI este egal cu suma scorurilor regionale împărțită la numărul de segmente evaluabile și poate varia între 1 (pentru contracția ventriculară normală) și 3,9 (pentru disfuncția sistolică severă) (Figura 31-4). Există o bună corelație între WMSI ecocardiografică și FEVS măsurată prin ventriculografie cu radionuclizi. Un WMSI de 1,7 sau mai mare sugerează de obicei o disfuncție care implică mai mult de 20% din ventriculul stâng după IM acut. În plus, WMSI are o valoare prognostică importantă, cu o valoare semnificativ mai mare

rata mortalității în grupul cu cel mai mare scor anormal decât la pacienții cu cele favorabile (61% față de 3%).2

Deoarece CAD provoacă disfuncție segmentară, care poate fi însoțită de hiperkinezia compensatorie a segmentelor neischemice, evaluarea regională a funcției sistolice este mai sensibilă decât abordările globale. Cu toate acestea, determinarea FEVS face parte dintr-o examinare standard. Corelația dintre estimarea ecocardiografică vizuală și determinarea cu radionuclizi a FEVS este bună, dar evaluarea vizuală necesită experiență, iar clinicienii ar trebui să își valideze propriile performanțe cu metode cantitative.

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice globale a ventriculului stâng

Evaluarea cantitativă globală se bazează pe trasarea graniței endocardice, cu sau fără trasarea graniței epicardice, la diastola finală și sistolă finală în mai multe vederi. Evaluarea se bazează fie pe analiza mișcării peretelui (excursie endocardică), fie pe îngroșarea peretelui (separarea interfeței). Evaluarea îngroșării peretelui regional nu este influențată de cardiac

Scorul de mișcare a peretelui

Normal/hiperkinezie

Hipokinezia

Achinezia

Dischinezie

B

Suma scorurilor mișcării peretelui
Numărul de segmente evaluate

FIGURA 31-4 (A) Cele 16 segmente ale ventriculului stâng afișate într-o diagramă cu ochi de taur. (B) Scorul mișcării peretelui, care atribuie un număr în funcție de funcția contractilă a fiecărui segment. (C) Indicele scorului de mișcare a peretelui (WMSI) se obține prin împărțirea sumei scorurilor pentru segmentele evaluabile la numărul de segmente evaluate. LV, ventricularul stâng. (Din Diaz A, Ducharme A, Tardif JC: Echocardiography in acute coronary syndromes. În Theroux P, editor: Acute coronary syndromes, Saunders, Philadelphia, 2011.)

translația sau rotația, spre deosebire de mișcarea peretelui, dar necesită o definire excelentă a granițelor endocardice și epicardice, ceea ce constituie limitarea sa majoră.

Determinarea dimensiunilor cavității ventriculare stângi este o componentă importantă a evaluării îngroșării peretelui. Estimările de volum se bazează pe ipoteze geometrice despre forma ventriculară, care variază de la un elipsoid simplu la o formă hemicilindică, hemielipsoidală complexă. Descrierile fiecărei forme geometrice și formula și cerințele corespunzătoare depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol. Recomandările Societății Americane de Ecocardiografie (ASE) pentru cuantificarea camerei favorizează metoda

biplană a discurilor Simpson modificată pentru volumele ventriculare stângi și FEVS11 Această metodă implică trasarea granițelor endocardice în vederile apicale cu patru camere și două camere la sfârșitul sistolului și cele două camere (Fig. și Videoclipurile 31-6, 31-7, 31-8 și 31-9). Determinarea volumelor telediastolice (EDV) și telesistolice (ESV) ale ventriculului stâng permite calcularea volumului stroke (EDV - ESV = SV), a debitului cardiac (SV x frecvența cardiacă) și a fracției de ejecție ([SV/EDV] x 100). La pacienții ale căror ecograme au o calitate bună a imaginii, măsurătorile bazate pe ecocardiografie tridimensională sunt precise și reproductibile și trebuie utilizate atunci când sunt disponibile și fezabile12 (Figurile 31-6 și 31-7 și videoclipurile 31-10, 31-11, 31-12 și 31-13). ventriculară

volume și masă, utilizând imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMN) ca standard de aur.21 La pacienții cu FEVS mai mică de 40%, EDV, ESV și FEVS derivate din ecocardiografie tridimensională au dat o corelație excelentă cu RMN (r = 0,98 pentru EDV 0,99 pentru ESV și 0,97 pentru LVEF bidimensional cu PSV) - mai bine decât 0,0001; ecocardiografie.22

FIGURA 31-7 Evaluarea mecanicii miocardice folosind imagistica Doppler a țesutului miocardic (TDI). Vedere apicală cu patru camere din ecocardiogramă la un pacient normal care arată TDI miocardic și profilele de viteză derivate din patru segmente septale. TDI folosește metoda Doppler cu unde pulsate, modificată pentru a înregistra semnalele de viteză mică și de mare amplitudine din țesut, pentru a măsura viteza și sincronizarea mișcării miocardice. Se obțin profile de viteză diferite, numite umplere sistolică de vârf (Sim, S2m; deflexie negativă), umplere rapidă diastolică de vârf (Em) și contracție atrială (Am; deflexie pozitivă). Culoarea curbei corespunde locației volumului eșantionului (ovale de culoare). AVC, închiderea valvei aortice.

Cuantificarea mișcării peretelui regional folosind ecocardiografia Doppler și Speckle-Tracking

Cuantificarea funcției miocardice regionale se bazează în prezent pe imagistica Doppler a țesutului miocardic (TDI) sau tehnici de ecocardiografie cu urmărire a speckle (STE). TDI folosește metode Doppler cu unde pulsate (modificate pentru a înregistra semnalele de viteză mică și amplitudine mare din țesut) pentru a măsura viteza și sincronizarea mișcării miocardice. Deoarece semnalele Doppler sunt dependente de unghi, de obicei sunt alese vederile apicale. Se obțin profiluri de viteză diferite, numite viteză sistolice de vârf (S1m, S2m), umplere rapidă diastolică de vârf (Em) și contracție atrială (Am) (Figura 31-7). Deși sunt relativ bine corelate cu funcția globală a ventriculului stâng, aceste măsuri sunt limitate de dependența de preîncărcare și postsarcină13 și sunt sensibile la stimularea inotropă și ischemie.24 Deoarece viteza și mișcarea sunt măsurate în raport cu traductorul, măsurătorile pot fi influențate de legarea sau de mișcarea generală a inimii. În consecință,

utilizarea parametrilor de deformare cum ar fi deformarea și viteza de deformare este de preferat.

Deformarea longitudinală globală și rata de deformare1,1

Deformarea descrie deformarea unui obiect normalizată la forma și dimensiunea sa inițială. Rata deformarii reflecta viteza deformarii miocardice. Tulpina este o entitate adimensională, raportată ca procent, care reprezintă mișcarea unui loc de țesut față de altul și permite diferențierea între mișcarea cauzată de legarea țesuturilor adiacente și mișcarea normală, care este crucială în tratarea CAD. Cea mai frecvent utilizată măsură pe bază de tulpină a

Funcția sistolică pe axa lungă a ventriculului stâng este deformarea longitudinală globală (GLS), de obicei evaluată prin STE.14 Pe ecocardiografia bidimensională, vârful GLS descrie modificarea relativă a lungimii miocardului ventricularului stâng între diastola terminală și sistola terminală.

Tulpina (%) = (Lt - L0)/L0, unde Lt = lungimea la momentul t și L0 = lungimea inițială la momentul 0, de obicei luată la sfârșitul diastolei.

Rata de deformare = ——L°^"0, unde At = timpul necesar pentru At

modificarea lungimii.

GLS (%) = (MLs - MLd)/MLd, unde MLs = lungimea miocardului la sfârșitul sistolei și MLd = lungimea miocardului la sfârșitul diastolei.

După optimizarea calității imaginii, maximizarea ratei cadrelor și reducerea la minimum a scurtării, toate acestea fiind esențiale pentru a reduce variabilitatea măsurătorilor, măsurătorile GLS trebuie făcute în cele trei vederi apicale standard și mediate15 (Figura 31-8 și Videoclipurile 31-14 și 31-15).

Midwall GLS este o măsură sensibilă a leziunii miocardice și se corelează mai bine cu dimensiunea infarctului decât FEVS.16,17 În plus, ischemia poate duce la conducere și contracție electrică ventriculară neomogenă, fenomen numit dispersie mecanică, care poate fi detectat prin efort; se măsoară ca deviația standard a timpului de la vârful undei R până la vârful deformarii negative și este predictor al evenimentelor aritmice tardive după IM (peste 40 de zile), independent de LVEE18 Acest parametru poate fi deosebit de interesant la pacienții cu FEVS relativ conservată, pentru care un defibrilator cardiac nu este indicat (în conformitate cu valorile incrementale acceptate de pacienții în conformitate cu ghidurile GLS). ecocardiografie după IM, trebuie măsurată clinic, având în vedere uşurinţa obţinerii acestor informaţii suplimentare.19,20.

Imagistica regională (longitudinală și radială) de deformare și viteză de deformare

Similar cu deformarea globală, măsurătorile deformării regionale pot diferi în amplitudine, în funcție nu numai de regiunea miocardică evaluată, ci și de sistemul și metoda utilizată și de definirea volumului probei.14 Independent de mărimea deformarii, pot fi evaluate și modificările caracteristice ale modelului temporal de deformare a miocardului (Figura 31-9).

Scurtarea longitudinală sau îngroșarea radială a miocardului după închiderea valvei aortice (scurtarea sau îngroșarea polisistolice, uneori denumită tardokineză) de peste 20% din deformarea totală în timpul ciclului cardiac este un semn consistent al neomogenității funcționale regionale (de exemplu, ischemie, cicatrice).4,14 pacienţi,27 sugerând o bună sensibilitate la ischemie. Unul dintre cele mai interesante aspecte ale deformarii și ratei de deformare este independența lor față de tethering,11 cu o strânsă corelație cu etichetarea țesutului prin rezonanță magnetică cardiacă pentru GLS (r = -0,87) și deformarea radială globală (r = -0,92) în studiile de imagistică a vitezei de deformare (SRI).13

Ecocardiografie cu contrast

În ciuda îmbunătățirii imaginii cu ultrasunete, până la 20% dintre pacienți au o definiție suboptimă a graniței endocardice pentru evaluarea cantitativă a FEVS.21 Ecocardiografia cu contrast poate fi utilizată pentru a îmbunătăți delimitarea granițelor endocardice, utilizând microbule încapsulate cu coajă lipidă, umplute cu gaz (Figura 31-10-10 și Videoclipuri). Astfel de microsfere sunt disponibile clinic în majoritatea laboratoarelor de ecocardiografie pentru opacificarea cavității ventriculare stângi sau diagnosticul de tromb mural sau anevrism ventricular stâng.22 În situația sindromului coronarian acut (SCA), opacificarea ventriculară stângă oferă, de asemenea, avantajul unei mai bune evaluări a RWMA ventriculare stângi, prin creșterea numărului de segmente interpretabile.

Evaluarea hemodinamică și funcția diastolică

S-a demonstrat că modificările profilului fluxului transmitral pentru Doppler cu undă pulsată în timpul ocluziei coronariene sunt secundare relaxării ventriculare stângi afectate. Astfel de modificări includ o scădere a ratei de vârf a umplerii timpurii

(unda E) rezultând o proporție redusă din umplerea totală a ventriculului stâng în timpul fazei de umplere rapidă, o rată crescută de umplere secundară contracției atriale (undă A) și un raport E/A redus (adică, viteza maximă a fluxului mitral timpuriu până la cel târziu) cu un timp de decelerare prelungit (DT) (Figura 31-11). Aceste modificări sunt paralele cu funcția diastolică măsurată invaziv (-dP/dt, presiunea finală diastolică VS și

constanta de timp a relaxării izovolumice, tau) și poate fi prezentă chiar și atunci când funcția sistolica rămâne normală. Majoritatea pacienților cu SCA demonstrează modelul anormal de relaxare tipic (raportul E/A mai mic de 1 și DT prelungit la mai mult de 250 msec). O dimensiune mare a infarctului sau o disfuncție sistolică severă, totuși, poate duce la un model restrictiv (viteza maximă a undei E de vârf E/A mai mare de 2 și DT sub 150 msec), care reflectă complianța ventriculară anormală cu presiuni de umplere crescute. Se poate observa și un al treilea model Doppler intermediar sau pseudonormal, cu raportul

E/A între 1 și 2 și un DT între 150 și 250 msec, care poate fi demascat prin manevra Valsalva, prin faptul că scade întoarcerea venoasă și are ca rezultat o inversare a raportului E/A și prelungirea DT la pacienții cu disfuncție diastolică anormală. Acest model pseudonormal poate fi diferențiat și de un profil Doppler cu adevărat normal prin determinarea timpului de relaxare izovolumic folosind profilele Doppler mitrală și aortică, analizând modelul TDI la nivelul inelului mitral (raportul Em la Am inversat) și/sau prin examinarea fluxului venos pulmonar.23-24.

TDI este un adjuvant util la Doppler cu undă pulsată în evaluarea funcției diastolice. Modelul mișcării inelului mitral în timpul diastolei prin TDI este similar cu cel al fluxului transmisral Doppler cu undă pulsată, dar cu viteză mai mică. Semnalele Doppler ale diastolice precoce (Em), contracției atriale (Am) și raportul Em/Am pot fi derivate și par mai puțin dependente de preîncărcare decât profilul transmitral; prin urmare, modelul Em/Am pe TDI ajută la distingerea umplerii normale a ventriculului stâng de modelul pseudonormal (în care acest raport este mai mic de 1 pe TDI) observat la pacienții cu disfuncție diastolică moderată până la severă (Figura 31-12). Este important să recunoaștem că, în contextul unui SCA, aproape toți indicii derivați de Doppler sunt influențați de mai mulți factori fiziologici (de exemplu, ritmul cardiac) și este posibil să nu reflecte în mod constant umplerea ventriculului stâng. Cu toate acestea, aceste măsuri cuantificabile de umplere a ventriculului stâng s-au dovedit a avea valoare predictivă25, dar interogarea mai multor parametri Doppler este necesară pentru rezultate fiabile24,26 (Tabelul 31-1).

Ecocardiografia transtoracică oferă informații importante pentru a determina profilul hemodinamic al unui pacient, permițând măsurarea neinvazivă a debitului cardiac și estimarea presiunii capilare pulmonare în pană (PCWP). După IM, un DT mitral sub 120 msec este considerat foarte predictiv pentru o PCWP mai mare de 20 mm Hg. De asemenea, DT-ul componentei diastolice a fluxului venos pulmonar (mai puțin de 160 msec) sau o fracție sistolice scăzută a fluxului venos pulmonar (mai puțin de 45%) s-au corelat bine cu un PCWP peste 18 mm Hg. De asemenea, presiunea de umplere a ventriculului stâng poate fi estimată utilizând jetul de insuficiență mitrală cu o tehnică Doppler cu undă continuă (Figura 31-13). În cele din urmă, a fost propus recent un nou predictor numit indice de urmărire cinetică, folosind o combinație de volum și funcție atriului stâng27, dar va necesita o confirmare suplimentară,

în special la pacienții cu insuficiență mitrală (MR) sau fibrilație atrială.

Indicele de performanță miocardic (MPI), sau indicele Tei, este un parametru derivat Doppler care combină evaluarea funcției sistolice și diastolice; este definită ca suma timpilor izovolumici de contracție și relaxare împărțită la timpul de ejecție (Figura 31-14). După IM, un MPI ventricular stâng de 0,60 sau mai mult poate diagnostica afectarea hemodinamicii (PCWP de 18 mm Hg sau mai mare și/sau indice cardiac de 2,2 L/min/m2 sau mai puțin) cu sensibilitate, specificitate și precizie de 86%, 82% și, respectiv, 83%. În plus, un indice mai mare de 0,66 este un predictor independent al insuficienței cardiace sau al morții cardiace.28

În cele din urmă, hipertensiunea arterială pulmonară s-a dovedit a fi asociată cu o mortalitate mai mare după IM. Ecocardiografia rămâne pilonul de bază pentru evaluarea neinvazivă a presiunii arterei pulmonare.29 Doppler-ul cu undă continuă poate estima presiunea sistolica în ventricul drept (și presiunea sistolica în artera pulmonară), folosind fluxul de regurgitare tricuspidiană și ecuația Bernouilli pentru a determina gradientul trans-tricuspidian la care trebuie adăugată presiunea atrială dreaptă; acesta din urmă este estimat fie clinic, fie ca pe baza diametrului venei cave inferioare și variația acesteia cu respirația determinată prin ecocardiografie bidimensională (Figura 31-15).

INFARCTUL VENTRICULAR DREPT

Diagnosticul unui infarct de ventricul drept necesită un nivel ridicat de suspiciune deoarece sensibilitatea și specificitatea semnelor clinice și electrocardiografice sunt scăzute.30 Cu toate acestea, diagnosticul de implicare a dreptului în stabilirea unui IM acut poate modifica semnificativ managementul clinic al acestor pacienți, deoarece „șocul cardiogen intratabil" poate deveni ușor reversibil cu infuzia de lichid capitol26. În plus, prezența disfuncției ventriculare drepte are un impact advers după IM, crescând de trei ori riscul de deces, șoc cardiogen, aritmii ventriculare susținute și bloc atrioventricular avansat, chiar și în epoca actuală și în ciuda succesului intervenției coronariene percutanate (ICP).3

Ecocardiografic, ventriculul drept este împărțit în patru segmente: infundibul (sau tractul de ieșire), peretele liber anterior, peretele lateral și peretele inferior30 (Figura 31-16). Aportul de sânge dublă (din arterele coronare drepte și descendente anterioare stângi) a infundibulului și a peretelui anterior face ca aceste segmente să fie cele mai rezistente la ischemie, în timp ce peretele inferior este cel mai vulnerabil, cu susceptibilitate intermediară pentru peretele lateral.

Evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculare drepte

Ecocardiografia transtoracică este o modalitate excelentă de identificare a infarctului ventricular drept, cu constatări incluzând disfuncția regională sau globală a ventriculului drept, de obicei cu afectarea peretelui inferior al ventriculului stâng. Deoarece infarctul ventricular drept poate fi uneori dezvăluit numai prin disfuncția peretelui său inferior, trebuie acordată atenție acestei regiuni în vizualizări optimizate pe axul scurt parasternal. Semne indirecte precum dilatarea ventriculului drept, tricuspidianul

Complicații în spital și evaluare

FIGURA 31-15 Regurgitare tricuspidiană (TR). (A) Ecocardiografie transtoracică vedere apicală cu patru camere care arată TR severă asociată cu disfuncția ventriculului drept (RV). (B) Gradientul maxim de presiune TR a fost de 88 mm Hg. (C) Vena cavă inferioară (IVC) este dilatată, pentru presiunea atrială dreaptă estimată de 10 mm Hg și presiunea sistolica VD de 98 mm Hg.

parasternală
pe axa lungă

Vedere afluxului RV parasternal

parasternală
pe axa scurtă

LV

LA

•***RV

RA

RV

Ao

LV

LA

RV

RA

Ficat

apicală
cu patru camere

subcostală
cu patru camere

subcostală
pe axa scurtă

Peretele inferior

Perete lateral

Peretele anterior

Infundibul

FIGURA 31-16 Analiza ecocardiografică a ventriculului drept (VD). VD este împărțit în patru segmente: infundibul, peretele anterior, peretele lateral și peretele inferior. Sunt prezentate cele mai utile proiecții pentru evaluarea funcției ventriculare drepte. Ao, Aorta; LA, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; RA, atriul drept. (Din Rallidis LS, Makavos G, Nihoyannopoulos P: Implicarea ventriculului drept în boala coronariană: Rolul ecocardiografiei pentru diagnostic și prognostic. J Am Soc Echocardiogr 27(3):223-229, 2014.)

FIGURA 31-17 Infarct ventricular drept (VD). Ecocardiografie transesofagiană (TEE) vedere pe axa scurtă la nivel papilar mediu care arată akinezia pereților inferoseptali și inferiori ai ventriculului stâng (LV), împreună cu peretele inferior VD în diastolă (A) și sistolă (B). Se observă, de asemenea, un defect septal ventricular (vezi Video 31-24). Rezultatele ecocardiografice pot include, de asemenea, disfuncții regionale sau globale ale VD, de obicei cu afectarea peretelui inferior al VS. Deoarece infarctul ventriculului drept se poate manifesta uneori doar ca disfuncție a peretelui său inferior, trebuie acordată atenție acestei regiuni, cu vederi modificate obținute dacă este necesar.

Regurgitarea, excursia redusă a inelului tricuspidian și dilatarea venei cave inferioare, de asemenea, pot fi găsite adesea (Figura 31-17).

Au fost dezvoltate multe metode pentru cuantificarea funcției sistolice a ventriculului drept, cu o bună corelație cu RMN (vezi capitolul 33) și ventriculografia cu radionuclizi.31 Modificarea ariei fracționale exprimă modificarea procentuală a ariei ventriculului drept la sfârșitul sistolei în comparație cu aria diastolică a ventriculului drept din vedere cu patru camere și are o bună corelație cu ejecția ventriculară dreaptă (RMEF) estimată prin fracțiunea VRI3; este deci metoda ecocardiografică recomandată pentru cuantificarea disfuncției ventriculare drepte în prezența unui IM ventricular drept. În plus, parametrii

derivați de tulpină pot fi utilizați pentru a evalua gradul de deformare a miocardului (deformare longitudinală) și rata de deformare (rata de deformare) (Figura 31-18A), care sunt mai mici la pacienții cu IM inferior și afectare a ventriculului drept atunci când sunt măsurate la segmentele bazale și mijlocii32.

Pentru a depăși limitările geometriei complexe a ventriculului drept, ecocardiografia tridimensională (Figura 31-18B și Videoclipurile 31-16, 31-17, 31-18 și 31-19) s-a dovedit recent că are o corelație bună cu măsurătorile RMN ale volumelor ventriculului drept și ale volumelor de ejecție tridimensionale ale ventriculului drept, chiar dacă fracțiile de ejecție au fost ecocardiografice. mai mici. În cadrul unui IM acut inferior, o FVR mai mică de 51% evaluată prin ecocardiografie tridimensională a avut o sensibilitate de 91% și o specificitate de 80% pentru diagnosticul de IM ventricular drept.33

Au fost dezvoltate și alte metode pentru evaluarea ventriculului drept (Tabelul 31-2). Deplasarea bazei ventriculului drept în timpul sistolei și diastolei în vedere apicală cu patru camere, numită și excursie sistolica în plan inelar tricuspidian (TAPSE), este o măsurare indirectă a funcției sistolice a ventriculului drept care poate fi efectuată folosind tehnicile M-mode sau TDI. O excursie mai mică de 1,5 cm în modul M sau mai mică de 10 cm/sec în TDI este foarte specifică pentru detectarea unui RVEF mai mic de 50%. Un MPI ventricular drept (vezi mai devreme) de 0,70 sau mai mare are ca rezultat cea mai bună combinație de sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul de infarct ventricular drept în contextul infarctului peretelui inferior al ventriculului stâng.34 Tabelul 31-2 rezumă măsurătorile ecocardiografice recomandate pentru evaluarea funcției ventriculului drept.11

COMPLICAȚIILE INFARCTULUI MIOCARDICI

În ciuda unei îmbunătățiri marcate a rezultatelor după IM în ultimele decenii, cu reperfuzie precoce și terapie medicală îmbunătățită, ratele mortalității în spital rămân semnificative ca o consecință a șocului cardiogen refractar sau a complicațiilor mecanice ale IM (vezi capitolul 26). Complicațiile mecanice includ ruptura septului cu defect ventricular, ruptura peretelui liber al ventriculului stâng și RM acută din cauza infarctului și rupturii mușchilor papilari. Deși aceste complicații sunt rare, ele au un prognostic prost. Detectarea precoce a complicațiilor mecanice prin ecocardiografie este crucială pentru a planifica cel mai adecvat management.

Anevrism ventricular stâng

Anevrismele ventriculare stângi sunt clasificate ca anevrisme adevărate sau false. Anevrismele adevărate sunt cel mai frecvent tip, apărând istoric în aproximativ o cincime din toate cazurile de IM transmural înainte de utilizarea de rutină a terapiei de reperfuzie. Anevrismul rezultă din extinderea zonei de infarct și subțierea miocardului și conține toate cele trei straturi ale peretelui ventricular. Ecocardiografic, segmentele anevrismale sunt diskinetice sau akinetice și provoacă distorsiuni ale formei ventriculului stâng (cu gât larg) care persistă în diastolă (Figura 31-19A). Aproape 90% din anevrismele adevărate ale ventriculului stâng implică apexul, iar în cazurile rămase, leziunea este în general localizată

în regiunea inferobazală. Detectarea unui anevrism în primele 5 zile de spitalizare a fost asociată cu rate mari de mortalitate la 3 luni și 1 an după IM, reflectând probabil dimensiunea mai mare a infarctului și funcția sistolica globală mai deprimată. Anevrismul poate fi de asemenea un loc de predilecție pentru formarea de trombi.2

Pseudoanevrismul ventricular stâng este o entitate rară și care poate pune viața în pericol, care rezultă dintr-o ruptură prin miocard, sângele extravazat fiind conținut de pericardul parietal. Examenul patologic arată un mic canal care leagă ventriculul stâng cu o cavitate mare plină de sânge și tromb, căptușită de țesut pericardic fibros, cu o ruptură evidentă la nivelul miocardului.

La ecocardiografie se observă o zonă lipsită de ecou în afara cavității ventriculare stângi conectată cu aceasta printr-un gât îngust, cu o întrerupere bruscă a peretelui ventricular.2 Se poate observa și bombarea în anevrismul fals în timpul fiecărei sistole (Figura 31-19B și Videoclipurile 31-20 și 31-21). Deoarece un pseudoanevrism ventricular este o ruptură limitată, mortalitatea este mare, iar intervenția chirurgicală urgentă este justificată imediat ce se pune diagnosticul prin ecocardiografie (vezi capitolul 26).

Ruptura miocardică

Ruptura cardiacă care complică IM, deși rar, are o prezentare dramatică și adesea este rapid fatală. Se poate

TABELUL 31-2 Valori normale și prag pentru parametrii ecocardiografici ai funcției ventriculare drepte

ANOMALIE

e; Val timpurie la nivelul inelului mitral prin TDI;; E/A, viteza maximă a fluxului mitral devreme până la târzie; e'/a', raportul dintre e' și unda de contracție atrială (a') la nivelul inelului mitral prin TDI; E/e, raportul valului timpuriu la intrarea mitrală de către PWD la e'; EF, fracția de ejecție; MPI, indice de performanță miocardică; RV, ventricular drept; TAPSE, excursie în plan sistolic inelar tricuspidian.

★ *Date limitate; valorile pot varia în funcție de furnizor și versiunea software.*

De la Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V și colab.: Recomandări pentru cuantificarea camerei cardiace prin ecocardiografie la adulți: o actualizare de la Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară. J Am Soc Echocardiogr 28(1):1-39, 2015.

implică peretele liber ventricular stâng, septul ventricular sau mușchiul papilar (vezi capitolul 26).

Ruptura peretelui liber ventricular

Ruptura peretelui liber ventricular stâng este de obicei un eveniment brusc și reprezintă 10% până la 15% din toate decesele în spital după IM. Recunoașterea ecocardiografică a rupturii peretelui liber, deși neobișnuită din cauza deteriorării hemodinamice rapide, a fost posibilă ocazional, permițând intervenția rapidă35.

Defect septal ventricular

În era reperfuziei, un defect de sept ventricular (VSD) este o complicație neobișnuită a IM (cu o frecvență mai mică de 1%) dar se asociază cu rate mari de mortalitate.36 Ruptura septului interventricular este mai frecventă la infarctele anterioare decât la infarctele inferioare. Perforația poate fi o gaură directă sau poate fi mai neregulată și mai serpiginoasă, cu o dimensiune variabilă a defectului, dar de obicei mai mic de 4 cm în diametru. Ecocardiografia detectează adesea direct defectul septal ca o întrerupere a miocardului într-o regiune akinetică, adesea la joncțiunea cu țesutul normal sau hipercinetic (Figura 31-20A și Videoclipurile 31-22, 31-23, 31-24, 31-25 și 31-26). Ca o complicație a infarctului anterior, defectul septal este de obicei situat distal în apropierea apexului, în asociere cu akinezia anterioară. Este necesară scanarea bidimensională și color Doppler atentă a septului ventricular, în special în vederile apicale cu patru și cinci camere. Când apare un VSD cu un infarct inferior, apexul este în mod obișnuit scutit, iar defectul se află în septul bazal, în general asociat cu o zonă extinsă de diskineză a peretelui inferior. În mod obișnuit, VSD în septul bazal inferior este identificat folosind o poziție în afara axei, cu o rotație intermediară între patru camere apicale și

vederi cu două camere. Studiile cu undă pulsată, cu undă continuă și Doppler color confirmă șuntul de la stânga la dreapta peste defectul septal. S-a demonstrat că mărimea defectului determinată prin ecocardiografia Doppler color se corelează strâns cu cea determinată la intervenție chirurgicală sau autopsie și cu raportul debitului artera pulmonară-sistemică măsurat la cateterismul cardiac. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este utilă în ghidarea închiderii VSD percutanate (Figura 31-20B).36

Regurgitarea mitrală și ruptura mușchilor papilari

În majoritatea cazurilor, RM se dezvoltă ca urmare a coaptării foliolei mitrale afectate în absența bolii structurale a valvei mitrale37, așa cum se observă cu deplasarea mușchiului papilar, dilatarea ventriculului stâng, remodelarea peretelui ventricular stâng și/sau disinergia peretelui ventricular stâng adiacent mușchiului papilar; în acest context, creșterea tentului mitral este un predictor independent al progresiei RM după IM. Deși remodelarea ventriculară stângă în sine și sfericitatea ventriculară stângă contribuie la RM ischemic, această influență pare dependentă direct de modificările geometriei mitrale. În schimb, ruptura ischemică a aparatului mitral (cordele tendinoase, un mușchi papilar sau un cap de mușchi) este o complicație rară (care apare în 1% până la 3% din cazuri), dar

dramatică, a infarctului miocardic acut.38 Deoarece aportul său sanguin este dependent de o singură arteră coronară, mușchiul papilar posteromedial este mai mult

frecvent afectate. Din acest motiv, ruptura mușchiului papilar apare mai frecvent în cazul unui IM inferior. În medii clinice, ruptura parțială a capului unui mușchi papilar este observată mai frecvent, deoarece ruptura completă este în general rapid fatală. Ecocardiografia bidimensională poate arăta cu acuratețe anomalia structurală a aparatului mitral, care include de obicei o foliolă sau prolaps și ruptura parțială sau completă a unuia dintre capetele mușchilor papilari (Figura 31-22 și Videoclipurile 31-28 și 31-29). Deoarece cordele tendinoase care provin din mușchiul papilar posteromedial sunt conectate la ambele foliole mitrale, o foliolă anterioară poate complica și un infarct acut al peretelui inferior. Ventriculul stâng este adesea hiperdinamic în prezența rupturii de mușchi papilar și a RM severă, iar această activitate îngreunează frecvent identificarea unui RWMA în peretele inferior. Adăugarea fluxului de culoare

Doppler permite identificarea RM și evaluarea severității sale la aproape toți pacienții.38 În prezența unui jet excentric sau a unui atriu stâng neconform (așa cum se întâlnește în mod obișnuit în acest cadru), Doppler-ul color poate subestima totuși severitatea RM și este necesară o evaluare ecocardiografică amănunțită, folosind TEE31-1-30 (video și TEE31-30).

Tromb ventricular stâng

O complicație relativ frecventă înainte de era terapiei trombolitice trombii ventriculari stângi sunt încă întâlniți în 4% până la 15% din cazurile de STEMI anterior tratate cu PCI, mai des cu infarcte mari și/sau funcția sistolică a ventriculului stâng sever deprimată cu timp mai lung până la reperfuzie39; în plus, totuși, pot fi întâlniți cu mici infarcte apicale și FEVS conservată. Trombul este întotdeauna localizat în zona akinetică/diskinetică și apare de obicei ca o masă omogenă, ușor ecogenă pe conturul endocardic. Poate fi fix sau pedunculat și mobil liber sau poate avea o bază fixă cu un filament mobil care se extinde de la suprafața sa (Figura 31-23 și Video 31-32). Ecogenitatea poate crește, totuși, iar calcificarea poate fi găsită într-un tromb organizat. Deoarece majoritatea trombilor ventriculari stângi se află în regiunea apicală, vizualizările apicale standard și în afara axului (cu imagistica optimizată a regiunii de interes) sunt adesea necesare pentru a confirma prezența lor și pentru a le distinge de un artefact de câmp apropiat sau de o bandă fibroasă (tendon fals).2 Utilizarea agenților de contrast poate fi necesară în această situație.

PROGNOSTIC DUPĂ INFARCTUL MIOCARDICII

Prognosticul după IM este determinat parțial de severitatea disfuncției sistolice (dimensiunea infarctului) și de prezența și extinderea miocardului ischemic (vezi capitolul 11 și capitolul 30).40 Aria endsistolică a ventriculului stâng determinată ecocardiografic, WMSI și FEVS sunt predictori puternici de

rezultat advers după un IM. Pentru pacienții cu FEVS mai mică de 40% și volumul sistolic final (ESV) mai mare de 130 cc, ratele de supraviețuire la 5 ani au fost de 65%, respectiv 52%. Prin contrast, un WMSI scăzut poate identifica prospectiv pacienții cu risc scăzut de

evenimente cardiace după IM. În plus, ecocardiograma poate ajuta la distingerea extensiei infarctului de ischemia recurentă și la cuantificarea cantității de miocard la risc. Într-adevăr, în timpul IM, segmentele ventriculare neafectate sunt de obicei hiperdinamice ca mecanism compensator. Absența unei astfel de hiperkineze compensatorii sugerează boala coronariană multivasală și se asociază cu un rezultat mai prost.2 Ecocardiografia este, așadar, un instrument util în stabilirea prognosticului la pacienții cu IM, infarctele mai mari fiind asociate cu distorsiunea formei ventriculului stâng și prezicerea dilatației progresive a ventriculului stâng; cu cât FEVS este mai mică și cu cât volumele sunt mai mari, cu atât mortalitatea este mai mare și morbiditatea va fi mai gravă.

EVALUAREA ISCHEMIEI ȘI A VIABILITĂȚII: ECOCARDIOGRAFIE DE stres

Ecocardiografia de stres poate fi utilizată pentru stratificarea riscului la pacienții după IM, într-un efort de a identifica un subgrup de pacienți cu risc crescut de ischemie recurentă, IM și deces.41 Tehnicile de ecocardiografie de stres măresc sensibilitatea unui test de efort standard și pot fi utilizate atât efortul fizic, cât și stresul farmacologic; alegerea unei modalități față de cealaltă depinde de capacitatea pacientului de a efectua un exercițiu, de prezența anomaliilor electrocardiografice inițiale și de scopul examinării (de exemplu, este necesară testarea farmacologică de stres pentru a evalua viabilitatea miocardică) (vezi capitolul 30).

Ecocardiografia de stres la efort

Pentru testarea ecocardiografiei de stres la efort (ESE), se pot folosi fie exerciții pe bandă de alergare, fie exerciții pe bicicletă, dar volumul de muncă și ritmul cardiac maxim atins sunt de obicei mai mari cu banda de alergare, în timp ce tensiunea arterială este mai mare cu bicicleta. Prin urmare, dacă scopul examenului este doar evaluarea RWMA, exercițiul pe banda de alergare este de obicei preferat; dacă sunt necesare informații Doppler suplimentare (de exemplu, evaluarea insuficienței mitrale sau a presiunii arterei pulmonare în timpul efortului), exercițiul pe bicicletă permite evaluarea atât a RWMA, cât și a parametrilor derivați de Doppler în timpul efortului (spre deosebire de numai imediat după efort pentru testarea pe banda de alergare).42 Valoarea prognostică a ESE după IM este bine stabilită, cu efort nou indus de efort sau agravarea evenimentelor cardiace, asociată cu o creștere de cinci ori a evenimentelor cardiace sau agravate (RWMA, revascularizare sau revascularizare). deces) în următoarele 12 luni; de interes, dezvoltarea RWMA indusă de stres la distanță de zona MI este predictivă pentru CAD multivasale și identifică o populație cu un prognostic mai rău. Sensibilitatea ESE este similară cu cea pentru imagistica SPECT de efort (85% față de 87%), dar specificitatea este mai mare (77% față de 65%). În plus, un rezultat normal de ESE este asociat cu o rată anuală a evenimentelor de deces cardiac și IM nonfatal de mai puțin de 1%, echivalent cu cel pentru o populație potrivită în funcție de vârstă și sex.42 Pe lângă valoarea sa diagnostică, ecocardiografia de stres oferă avantajele costului scăzut și evitării expunerii la radiații.43

Ecocardiografia de stres farmacologic

Ecocardiografia de stres farmacologic (PSE) poate fi utilizată atât pentru evaluarea viabilității miocardice, cât și a ischemiei. PSE relevă așa-numita rezervă inotropă a miocardului disfuncțional dar viabil prin administrarea unui agent inotrop, de obicei dobutamina (DSE), care are un efect inotrop pozitiv la doze mici (5 până la 10 ^g/kg/min) și efecte inotrope și cronotrope suplimentare la doze mai mari (ischemie). Ca răspuns la stimularea inotropă, miocardul viabil, dar disfuncțional, prezintă o funcție contractilă îmbunătățită (rezervă inotropă) (Figura 31-24 și Video 31-33), sugerând că cel puțin 50% dintre miocitele din segmentul de răspuns sunt viabile, prezicând îmbunătățirea funcției sistolice globale a ventriculului stâng după revascularizare. Cu toate acestea, valoarea sa de prognostic a fost recent contestată.44 Această relație poate să nu fie corectă dacă artera legată de infarct este sever stenotică. În această situație, miocardul viabil poate fi identificat printr-un răspuns bifazic (îmbunătățirea contractilității la doze mici, sugerând viabilitate) și agravarea la doze mari (indicând ischemie).

A doua indicație pentru DSE în IM este pentru evaluarea prezenței, severității și extinderii ischemiei miocardice reziduale, utilizând dobutamina în doze mari (vezi capitolul 30).41-45 Un DSE anormal după un IM necomplicat este un predictor independent al rezultatului și este asociat cu

o creștere de cinci ori a evenimentelor cardiace după 17 luni. Sensibilitatea și specificitatea generală sunt mai mari pentru detectarea bolii multivasale sau a arterei coronariene principale stângi decât a bolii cu un singur vas, similar imagistică de perfuzie cu taliu-201.41 Cu toate acestea, acuratețea DSE este redusă semnificativ dacă nu se atinge ritmul cardiac țintă.46

TDI miocardic în timpul DSE poate fi, de asemenea, utilizat pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului pentru viabilitate, cu o creștere a vitezei de vârf mai mare de 1 cm/sec fiind un predictor al recuperării funcționale la 5 luni după IM, cu o sensibilitate îmbunătățită de la 75% la 87%, fără nicio modificare a specificității în comparație cu 18FDG. bloc de ramificație, cu eșecul creșterii cu mai mult de 2,5 cm/sec a vitezelor sistolice de vârf și a vitezelor diastolice precoce de vârf identificând CAD cu o sensibilitate de 88% (pentru ambele) și, respectiv, 90% și, respectiv, 87%. În cele din urmă, rata de deformare (SR) crește odată cu creșterea dozelor de dobutamina, cu miocard uluit, segmente ischemice și infarct nontransmural asociat cu o tulpină mai mare, SR și îngroșare postsistolice decât necroza transmurală. SR în timpul DSE îmbunătățește sensibilitatea (83%) și specificitatea (84%) în comparație cu DSE singur și PET.47

Ecocardiografia miocardică de contrast (MCE) poate fi efectuată și în timpul ecocardiografiei de stres,22 cu o bună concordanță între MCE de stres cu dipiridamol și SPECT pentru detectarea bolii coronariene. Recent, s-a demonstrat că imagistica de perfuzie miocardică cu contrast în timp real îmbunătățește detectarea CAD în timpul ecocardiografiei de stres și identifică pacienții mai susceptibili de a suferi revascularizare după un studiu anormal, în comparație cu ecocardiografia convențională de stres,48 dar își pierde o parte din valoarea predictivă la femei49.

Ecocardiografia de stres, deși mai puțin validată, poate detecta și ischemia ventriculului drept3, dar pragul ischemic este mai mare și, de obicei, este afectat doar peretele inferior al ventriculului. La pacienții cu CAD cu trei vase supuși DSE, eșecul creșterii TAPSE cu mai mult de 2 mm a identificat disfuncție ischemică a ventriculului drept cu sensibilitate de 79% și specificitate de 88%. Sunt necesare studii suplimentare, în special cu utilizarea speckle-tracking și ecocardiografie tridimensională, pentru a crește informațiile de diagnostic și prognostic asupra ischemiei ventriculare drepte.

Ecocardiografia transesofagiană și infarctul miocardic

Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este o alternativă utilă atunci când abordarea transtoracică este dificilă din punct de vedere tehnic și oferă imagini suboptime sau nediagnostice, așa cum poate fi cazul persoanelor obeze, persoanelor cu boli pulmonare sau pacienților care au suferit recent intervenții chirurgicale cardiotoracice. Evaluarea regională și globală

funcția ventriculară poate fi realizată cu TEE în repaus sau cu stres, folosind fie infuzia de dobutamina sau stimularea cardiacă. Detectarea și evaluarea detaliată a complicațiilor mecanice ale unui IM acut, cum ar fi ruptura mușchiului papilar sau VSD (vezi Figura 31-20), este posibilă și cu ETE.2 RM secundar ischemiei sau infarctului este o constatare frecventă la pacienții cu IM, dar ocazional este dificil să se determine cu exactitate severitatea sau mecanismul acestuia prin ecocardiografie transtoracică. TEE oferă informații suplimentare, cu implicații terapeutice importante, mai ales dacă se ia în considerare repararea valvei mitrale. ETE poate fi utilă și la pacienții cu IM și fibrilație atrială, mai ales dacă durata acesteia din urmă este necunoscută. ETE este într-adevăr o metodă fiabilă și sigură de a evalua prezența unui tromb intracardiac înainte de efectuarea cardioversiei în acest cadru. Ocazional, o suspectare de embolism în cursul unui IM poate reprezenta o indicație pentru ETE.

REZUMAT

Studiile ecocardiografice de odihnă și de stres oferă informații importante asupra funcției ventriculare sistolice și diastolice la pacienții după IM. Evaluarea ischemiei reziduale și a viabilității miocardice după IM se poate face cu ecocardiografia de stres care încorporează tehnologii mai noi, cum ar fi tehnicile ecocardiografice tridimensionale, TDI și SRI. Evaluarea viabilității miocardice și a perfuziei cu MCE este o altă abordare emergentă, cu o corelație excelentă cu imagistica cu radionuclizi, care are potențialul de a extinde în continuare utilizarea modalităților de ecografie cardiacă. Aceste tehnici sunt, de asemenea, disponibile pentru o mai bună evaluare cantitativă a funcției ventriculare stângi globale și regionale după IM. Ecocardiografia este o parte valoroasă a evaluării majorității pacienților cu IM.

MULȚUMIRI

Autorii îi sunt recunoscători lui Celine Pitre, ecograf șef la Institutul Inimii din Montreal, pentru contribuția ei la figuri și videoclipuri, și Dr. Francois Marcotte pentru amabilitatea oferită videoclipurile cu ecocardiografie de stres cu dobutamina.

Referințe clasice

Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M și colab.: Evaluarea disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng în timpul ischemiei miocardice tranzitorii produse de angioplastie J Am Coll Cardiol 10(4):748-755, 1987.

Levine RA, Thomas JD: Perspective în semnificația fiziologică a modelului de viteză a fluxului mitral, J Am Coll Cardiol 14(7):1718-1720, 1989.

Pandian NG, Koyanagi S, Skorton DJ și colab.: Relații între anomaliile de îngroșare a peretelui ecocardiografic bidimensional, dimensiunea infarctului miocardic și zona de risc coronarian în miocardul normal și hipertrofiat la câini, Am J Cardiol 52(10):1318-1325, 1983.

Theroux P, Ross Jr J, Franklin D și colab.: Regional myocardial function and dimensions early and late after myocardial infarct in the unanesthetized dog, Circ Res 40:158-165, 1977.

Referințe

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al.: ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea de Rezonanță Cardiovasculară. Aprobat de Colegiul American al Medicilor în Piept, J Am Coll Cardiol 57(9):1126-1166, 2011.

SiaYT, O'Meara E, Ducharme A: Rolul ecocardiografiei în infarctul miocardic acut, Curr Heart Fail Rep 5(4):189-196, 2008.

Rallidis LS, Makavos G, Nihoyannopoulos P: Implicarea ventriculului drept în boala coronariană: Rolul ecocardiografiei pentru diagnostic și prognostic, J Am Soc Echocardiogr 27(3): 223-229, 2014.

Voigt JU, Schneider TM, Korder S, și colab.: Mișcarea transversală apicală ca parametru surogat pentru a determina neomogenitățile regionale ale funcției ventriculare stângi: O nouă abordare integrativă a evaluării asincroniei ventriculare stângi, Eur Heart J 30(8):959-968, 2009.

Solomon SD, Shin SH, Shah A și colab.: Efectul inhibitorului direct de renina aliskiren asupra remodelării ventriculare stângi în urma infarctului miocardic cu disfuncție sistolice, Eur Heart J 32(10): 1227-1234, 2011.

Innocenti F, Caldi F, Tassinari I, et al.: Valoarea prognostică a testului de stres la efort și a ecoului de stres cu dobutamina la pacienții cu boală coronariană cunoscută, Echocardiography 26(1):1-9, 2009.

Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, și colab.: Modificări ale dimensiunii și funcției ventriculare la pacienții tratați cu valsartan, captopril sau ambele după infarct miocardic, Circulation 111(25): 3411-3419, 2005.

Kaul S: Fenomenul „no reflow" în urma infarctului miocardic acut: Mecanisme și opțiuni de tratament, J Cardiol 64(2):77-85, 2014.

Funaro S, Galiuto L, Boccalini F și colab.: Determinanți ai recuperării leziunilor microvasculare după infarctul miocardic acut: Rezultatele studiului multicentric privind imagistica de contrast a infarctului miocardic acut (AMICI), Eur J Echocardiogr 12(4):306-312, 2011.

Russo AM, Stainback RF, Bailey SR și colab.: ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 criterii de utilizare adecvate pentru defibrilatoare-defibrilatoare implantabile și terapie de resincronizare cardiacă: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie Criterii de utilizare adecvate Task Force, Societatea Americană de Echoregrafie, Asociația Americană a Inimii, Asociația Americană a Inimii, Asociația Americană a Inimii of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, J Am Coll Cardiol 61(12):1318-1368, 2013.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al.: Recomandări pentru cuantificarea camerei cardiace prin ecocardiografie la adulți: o actualizare de la Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară, J Am Soc Echocardiogr 28(1):1-39, 2015.

Muraru D, Badano LP, Piccoli G și colab.: Validarea unui nou algoritm automat de detectare a frontierei pentru cuantificarea rapidă și precisă a volumelor ventriculare stângi pe baza ecocardiografiei tridimensionale, Eur J Echocardiogr 11(4):359-368, 2010.

Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, și colab.: tulpina longitudinală globală și tulpina circumferențială globală prin ecocardiografie cu urmărire a speckle și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă cu urmărire a caracteristicilor: comparație cu fracția de ejecție a ventriculului stâng, J Am Soc Echocardiogr 28(5):587-596, 2015.

Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, și colab.: Definiții pentru un standard comun pentru ecocardiografia de urmărire speckle 2D: Document de consens al EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging, J Am Soc Echocardiogr 28(2):183-195, .

Mor-AviV, Lang RM, Badano LP, et al.: Tehnicile ecocardiografice curente și în evoluție pentru evaluarea cantitativă a mecanicii cardiace: declarație de consens ASE/EAE privind metodologia și indicațiile aprobate de Societatea Japoneză de Ecocardiografie, J Am Soc Echocardiogr 24(3):277-313, 2011.

Mignot A, Donal E, Zaroui A și colab.: Tulpina longitudinală globală ca predictor major al evenimentelor cardiace la pacienții cu funcție ventriculară stângă deprimată: un studiu multicentric, J Am Soc Echocardiogr 23(10):1019-1024, 2010.

Stanton T, Leano R, Marwick TH: Predicția mortalității pentru toate cauzele de la deformarea globală a speckle longitudinale: Comparație cu fracția de ejecție și scorul mișcării peretelui, Circ Cardiovasc Imaging 2(5):356-364, 2009.

Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH și colab.: Ecocardiografia de tulpină îmbunătățește predicția riscului de aritmii ventriculare după infarctul miocardic, JACC Cardiovasc Imaging 6(8):841-885, 2013.

Popovic ZB: Incertitudinile certitudinii: Utilizarea funcției VS pentru a prezice evenimentul aritmic după IMA, JACC Cardiovasc Imaging 6(8):861-863, 2013.

Edvardsen T, Haugaa KH: Calea spinoasă a tulpinii 3D de la cercetare la utilizarea clinică: Ne apropiem? JACC Cardiovasc Imaging 8(3):246-247, 2015.

Hu K, Liu D, Niemann M, și colab.: Metode de evaluare a funcției sistolice ventriculare stângi la pacienții dificili din punct de vedere tehnic, cu o calitate slabă a imaginii, J Am Soc Echocardiogr 26(2):105-113, 2013.

Ito H: Ecocardiografie miocardică de contrast după infarct miocardic, Curr Cardiol Rep 14(3):350-358, 2012.

LittleWC, Oh JK: Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice poate fi utilizată pentru a ghida îngrijirea clinică, Circulation 120(9):802-809, 2009.

Tschope C, Paulus WJ: Este evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice utilă în determinarea îngrijirii clinice? Ecocardiografia Doppler produce estimări dubioase ale presiunilor diastolice din ventricul stâng, Circulation 120(9):810-820, 2009.

Gharacholou SM, Scott CG, Takahashi PY și colab.: Funcția diastolică a ventriculului stâng și rezultatele pe termen lung la pacienții cu rezultate ecocardiografice de efort normal, Am J Cardiol 112(2):200-207, 2013.

Jons C, Joergensen RM, Hassager C și colab.: Disfuncția diastolică prezice fibrilația atrială de nou-apariție și evenimentele cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic acut și funcție sistolica ventriculară stângă deprimată: un substudiu CARISMA, Eur J Echocardiogr 11(7): 602-6107.

Kawasaki M, Tanaka R, Ono K și colab.: Un nou predictor cu ultrasunete al presiunii capilare pulmonare evaluat prin combinația de volum și funcție atrială stângă: Un studiu de ecocardiografie de urmărire a speckle, J Cardiol 66(3):253-262, 2015.

Rahman N, Kazmi KA, Yousaf M: Predicția non-invazivă a complicațiilor infarctului miocardic cu supradenivelare ST prin indicele Tei ventricular stâng, J Pak Med Assoc 59(2):75-78, 2009.

Vonk NA, Haddad F, Bogaard HJ, Hassoun PM: Imagistica noninvazivă în evaluarea unității vasculare cardiopulmonare, Circulation 131(10):899-913, 2015.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, și colab.: Linii directoare pentru evaluarea ecocardiografică a inimii drepte la adulți: un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie aprobat de Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură înregistrată a Societății Europene de Cardiologie și Societatea Canadiană de Ecocardiografie, J Am Soc Echocardiogr: 13, 285-703 (13, 283).

Anderson K, Prylutska H, Ducharme A și colab.: Evaluarea ventriculului drept: comparație a tomografiei computerizate cu un singur foton și a ecocardiografiei cu rezonanță magnetică cardiacă, Int J Cardiol 171 (1): 1-8, 2014.

Leibundgut G, Rohner A, Grize L și colab.: Evaluarea dinamică a volumelor și funcției ventriculare drepte prin ecocardiografie tridimensională în timp real: un studiu de comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică la 100 de pacienți adulți, J Am Soc Echocardiogr 23(2):116-126, 2013.

Kidawa M, Chizynski K, Zielinska M și colab.: Ecocardiografie 3D în timp real și ecocardiografie Doppler tisulară în evaluarea funcției sistolice a ventriculului drept la pacienții cu infarct miocardic al ventriculului drept, Eur Heart J Cardiovasc Imaging 14(10):1002-10109, .

Hsu SY, Lin JF, Chang SH: Funcția ventriculară dreaptă la pacienții cu diferite locuri de infarct după un prim infarct miocardic acut, Am J Med Sci 342(6):474-479, 2011.

Roberts WC, Burks KH, Ko JM și colab.: Elemente comune ale rupturii cardiace (perete liber ventricular stâng sau sept ventricular sau mușchi papilar) în timpul infarctului miocardic acut secundar bolii coronariene aterosclerotice, Am J Cardiol 115(1):125-140, 2015.

Calvert PA, Cockburn J, Wynne D și colab.: Închiderea percutanată a defectului septal ventricular postinfarct: Rezultate în spital și urmărire pe termen lung a experienței din Regatul Unit, Circulation 129(23):2395-2402, 2014.

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation, Lancet 373(9672):1382-1394, 2009.

Culp Jr WC, Knight WL: Echo rounds: Three-dimensional transesophageal echocardiography of papilary muscle rupture, Anesth Analg 111(2):358-360, 2010.

Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ben AE și colab.: Frecvența și corelațiile formării precoce a trombului ventricular stâng în urma infarctului miocardic acut al peretelui anterior tratat cu intervenție coronariană percutanată primară, Am J Cardiol 111(5):667-670, 2013.

Solomon SD, Anavekar N, Skali H și colab.: Influența fracției de ejecție asupra rezultatelor cardiovasculare într-un spectru larg de pacienți cu insuficiență cardiacă, Circulation 112(24):3738-3744, 2005.

Shaw LJ, Berman DS, Picard MH și colab.: Definiții comparative pentru ischemia moderată-severă în imagistica nucleară de stres, ecocardiografie și rezonanță magnetică, JACC Cardiovasc Imaging 7(6):593-604, 2014.

Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF și colab.: ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 criterii de adecvare pentru ecocardiografia de stres: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația de Adecvare Criterii Task Force, Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American de Urgență a Medicilor de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie Angiografie și Intervenții, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară. Aprobat de Societatea Ritmului Inimii și Societatea de Medicină Critical Care, J Am Coll Cardiol 51(11):1127-1147, 2008.

Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, și colab.: Rezultatele testării anatomice versus funcționale pentru boala coronariană, NEngl J Med 372(14):1291-1300, 2015.

Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al.: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction, NEngl J Med 364(17):1617-1625, 2011.

Bernheim AM, Kittipovanonth M, Takahashi PY, et al.: Valoarea prognostică a ecocardiografiei de stres cu dobutamina diferă între diferitele grupe de vârstă? Am Heart J 161(4):740-745, 2011.

Sadeghian H, Majd-Ardakani J, Lotfi-Tokaldany M, et al.: Comparație între ecocardiografia de stres cu dobutamina și scanarea perfuziei miocardice pentru a detecta miocardul viabil la pacienții cu boală coronariană și fracțiune de ejecție scăzută, Hellenic J Cardiol 50(1):45-51, 2009.

Vitarelli A, Montesano T, Gaudio C, și colab.: Ecocardiografie cu dobutamină cu frecvența de deformare pentru predicția recuperării după revascularizare la pacienții cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, J Card Fail 12(4):268-275, 2006.

PorterTR, Smith LM, Wu J și colab.: Rezultatul pacientului în urma a 2 abordări diferite de imagistică de stres: O comparație prospectivă randomizată, J Am Coll Cardiol 61(24):2446-2455, 2013.

LaiqZ, Smith LM, Xie F și colab.: Diferențe în rezultatele pacientului după ecocardiografia de stres de perfuzie convențională versus în timp real la bărbați versus femei: un studiu prospectiv randomizat, Heart 101(7):559-564, 2015.

Tehnici de cardiologie nucleară după infarctul miocardic

Marcelo F. Di Carli și Roisln Morgan

INTRODUCERE

Tehnicile imagistice de medicină nucleară cardiovasculară fac parte din armamentul imagistic clinic neinvaziv în continuă creștere pentru evaluarea bolii coronariene (CAD) suspectate sau cunoscute. Aceste tehnici oferă informații valoroase cu privire la diagnostic și riscul clinic și, în consecință, și-au stabilit un rol în managementul acestei boli. În acest capitol, vom oferi un rezumat concis al tehnicilor contemporane de cardiologie nucleară, iar apoi vom folosi o abordare bazată pe caz pentru a ilustra utilitatea lor practică în evaluarea și managementul pacienților după infarct miocardic (IM). Rolul tehnicilor de cardiologie nucleară în evaluarea inițială a pacienților cu dureri toracice suspecte de IM este discutat în Capitolul 9. Utilizarea ecocardiografiei și utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică cardiacă (IRM) după IM sunt abordate în Capitolul 31 și, respectiv, Capitolul 33.

CONSIDERAȚII TEHNICE PENTRU IMAGINIREA RADIONUCLIDELOR

Elementele fundamentale ale tomografiei computerizate cu emisie de foton unic și imagistică prin tomografie cu emisie de pozitroni

Tehnicile imagistice cu radionuclizi sunt utilizate în mod obișnuit pentru evaluarea pacienților cu CAD cunoscută sau suspectată, inclusiv a celor care prezintă sindroame coronariene acute (SCA). Aceste tehnici folosesc medicamente radiomarcate, sau radiofarmaceutice1 (Tabelul 32-1), care sunt injectate intravenos și prinse în țesutul miocardic. Radioactivitatea din interiorul inimii se descompune prin emiterea de raze gamma. Interacțiunea dintre aceste raze gamma și detectoarele din scanere specializate - tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) - creează un eveniment de scintilație sau o ieșire de lumină, care poate fi captată de echipamentele de înregistrare digitală pentru a forma o imagine a inimii. La fel ca tomografia computerizată (CT) (vezi capitolul 9) și RMN (vezi capitolul 33), imagistica cu radionuclizi poate genera imagini tomografice (tridimensionale) ale inimii.

Protocoale pentru perfuzia miocardică și imagistica de viabilitate Protocoalele de imagistică sunt adaptate la fiecare pacient în funcție de întrebarea clinică și de riscul specific pacientului, capacitatea de a exercita și indicele de masă corporală, printre alți factori. Imaginile de repaus și stres declanșate de electrocardiogramă (ECG) sunt obținute după injectarea intravenoasă a radiofarmaceuticului și utilizate pentru a

defini amploarea și severitatea ischemiei și cicatricii miocardice, precum și a funcției și remodelării cardiace regionale și globale. Alegerea între efort față de stres farmacologic cu vasodilatatoare (adenozină, dipiridamol sau regadenoson) și stimularea cronotropă/inotropă directă cu dobutamina se bazează pe linii directoare bine definite, în funcție de starea pacientului, întrebarea clinică și considerațiile de siguranță, în special la pacientul post-IM (vezi capitolul 30).1-2.

Pentru imagistica SPECT, trasorii marcați cu tehnețiu-99m (99mTc) sunt cei mai des utilizați agenți imagistici, deoarece sunt asociați cu cea mai bună calitate a imaginii și cu cea mai mică doză de radiații pentru pacient. După injectarea intravenoasă, captarea miocardică a trasoarelor marcate cu 99mTc este rapidă (1 până la 2 minute). După absorbție, acești trasori devin prinși intracelular în mitocondrii și prezintă modificări minime în timp. Datorită acestei cinetici, trasorii 99mTc pot fi de ajutor în investigarea durerii toracice care apar în repaus, prin aceea că trasorul poate fi injectat în timp ce pacientul are dureri toracice și imaginile obținute ceva timp mai târziu după ce simptomele dispar (în decurs de 6 ore după injectare). Deoarece radiotrasorul este prins în momentul injectării, imaginile oferă un instantaneu al perfuziei miocardice în acel moment, chiar dacă achiziția a fost întârziată. Această proprietate este o cerință cheie pentru utilizarea 99mTc SPECT în cuantificarea miocardului

cu risc și salvare la pacienții cu infarct miocardic acut (vezi mai târziu sub Cuantificarea miocardului cu risc, dimensiunea infarctului și salvare miocardică). Într-adevăr, un studiu normal de perfuzie miocardică după o injecție în repaus la un pacient cu durere toracică activă exclude efectiv ischemia miocardică ca cauză a durerii toracice (valoare predictivă negativă mare) (vezi capitolul 9). Deși utilizate în mod obișnuit în trecut pentru imagistica de perfuzie, protocoalele cu taliu-201 (201Tl) sunt acum rar utilizate deoarece sunt asociate cu o doză mai mare de radiații pentru pacient.

Imagistica de perfuzie miocardică PET este o alternativă la SPECT și este asociată cu o acuratețe diagnostică îmbunătățită și o doză mai mică de radiații pentru pacient, datorită faptului că radiotrasorii sunt de obicei de scurtă durată (Tabelul 32-1). Timpul de înjumătățire ultrascurt al unor radiofarmaceutice PET în uz clinic, cum ar fi rubidium-82 (82Rb), este motivul principal pentru care imagistica PET în general este combinată cu stresul farmacologic, spre deosebire de exercițiu, deoarece stresul farmacologic permite imagistica mai rapidă a acestor trasori care se descompun rapid. Cu toate acestea, utilizarea exercițiilor fizice este posibilă cu radiotrasori cu durată de viață relativ mai lungă (de exemplu, 13N-amoniac). Pentru imagistica de perfuzie miocardică, 82Rb nu necesită un ciclotron medical la fața locului (este disponibil dintr-un generator de stronțiu-82 [82Sr]/82Rb), deci este cel mai frecvent utilizat radiofarmaceutic. 13N-amoniacul are caracteristici de curgere mai bune (extracție miocardică mai mare) și proprietăți imagistice decât 82Rb, dar utilizarea acestui agent necesită acces la un ciclotron medical. În comparație cu SPECT, PET oferă o rezoluție spațială și de contrast îmbunătățită și oferă măsuri absolute ale perfuziei miocardice (în ml/min/g de țesut), oferind astfel o măsură cantitativă a rezervei de flux coronarian regional și global. După cum sa discutat mai târziu,

măsurile cantitative ale fluxului sanguin miocardic și ale rezervei de flux ajută la îmbunătățirea acurateței diagnosticului și a stratificării riscului.

Scanerele PET și SPECT contemporane sunt frecvent combinate cu un scaner CT, pentru așa-numitele PET-CT hibride și SPECT-CT. CT este utilizat în primul rând pentru a ghida poziționarea pacientului în câmpul vizual și pentru corectarea neomogenităților în distribuția radiotrasorului de la atenuarea de către țesuturile moi (așa-numita corecție a atenuării). Cu toate acestea, poate fi folosit și pentru a obține date de diagnostic, inclusiv scorul de calciu al arterei coronare și/sau angiografia coronariană CT (vezi capitolul 9), deși utilitatea studiilor combinate la pacientul post-IM este mai limitată.

Pentru evaluarea viabilității miocardice la pacienții după IM, imagistica de perfuzie miocardică cu SPECT sau PET este de obicei combinată cu imagistica metabolică - în special, PET cu 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG). În spitalele care nu au acces la scanarea PET, imagistica 201Tl SPECT este o alternativă utilă.1

Evaluarea ischemiei, viabilității și funcției miocardice

Prezența unui defect reversibil de perfuzie miocardică indică ischemie (Figura 32-1, sus), în timp ce un defect de perfuzie fix reflectă, în general, miocardul cicatrizat de la infarctul anterior (Figura 32-1, de jos). Perfuzia miocardică regională este de obicei evaluată prin analiza vizuală semicantitativă a imaginilor de repaus și stres.3 Scorurile regionale sunt apoi însumate în scoruri globale care reflectă sarcina totală a ischemiei și a cicatricii în ventriculul stâng. Analiza cantitativă obiectivă a imaginii este un instrument util pentru o estimare mai precisă și reproductibilă a mărimii și severității totale a defectului și, în general, este utilizată în combinație cu analiza vizuală semicantitativă. Scorurile semicantitative și cantitative pentru ischemie și cicatrice sunt legate liniar de riscul de evenimente cardiovasculare adverse și sunt cele mai utile în ghidarea managementului pacientului, în special în necesitatea revascularizării, și pentru evaluarea răspunsului la terapia medicală.

Cuantificarea ischemiei și viabilității miocardice

Perfuzia miocardică și imagistica metabolică sunt utilizate în mod obișnuit pentru a evalua pacientul după IM, mai ales când se ia în considerare problema revascularizării. Protocoalele sunt adaptate la întrebarea clinică și oferă informații cantitative importante: (1) dimensiunea infarctului miocardic; (2) gradul de asomare și hibernare a miocardului; (3) magnitudinea ischemiei miocardice inductibile în teritoriul asociat infarctului și în miocardul îndepărtat, acesta din urmă reflectând CAD multivasale; și (4) funcția și volumele ventriculare stângi.

Atât agenții marcați cu 201Tl, cât și, în special, cei marcați cu 99mTc oferă măsurători precise și reproductibile ale mărimii infarctului miocardic regional și global (Figura 32-2). Utilizarea imagistică metabolică cu PET a fost validată pe scară largă și este utilizată în mod obișnuit pentru evaluarea viabilității miocardice. 18F-FDG este utilizat pentru a evalua utilizarea regională a glucozei miocardice (un indice al viabilității țesuturilor) și în

comparație cu imaginile de perfuzie pentru a defini anomaliile metabolice asociate cu infarctul și hibernarea.4-5 Regiunile miocardice care prezintă o perfuzie redusă și o absorbție crescută a FDG în repaus (așa-numita perfuzie-FDG-ul nepotrivire), identificând zonele în care regiunile mi-hibernabile au o nepotrivire redusă. perfuzia și absorbția redusă de FDG în repaus (așa-numita potrivire perfuzie-FDG) sunt în concordanță cu miocardia

FIGURA 32-2 Afișare bidimensională (hartă polară) a profilurilor regionale de numărare în repaus pentru doi pacienți cu infarct miocardic mare (sus) și mic (jos) (defect de blackout). Dimensiunea totală a infarctului este calculată în mod obișnuit prin adăugarea numărului de pixeli din harta polară care arată mai puțin de 50% sau 60% din numărul maxim de miocardie. LAD, Artera descendentă anterioară stângă; LCx, artera circumflexă stângă; VS, ventriculul stâng; RCA, artera coronară dreaptă.

cicatrice (Figura 32-3). Aceste modele metabolice au implicații importante pentru selecția pacienților pentru revascularizare (vezi mai târziu sub Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă după infarct miocardic).

Cuantificarea fluxului sanguin miocardic și a rezervei de flux coronarian

Fluxul sanguin miocardic (în ml/min/g de miocard) și rezerva de flux coronarian (CFR) - definite ca raportul dintre stresul maxim și fluxul sanguin miocardic de repaus) - sunt parametri fiziologici importanți care pot fi măsurați prin postprocesarea de rutină a imaginilor PET de perfuzie miocardică. Aceste măsurători absolute ale perfuziei tisulare sunt precise și reproductibile.6 Din punct de vedere fiziopatologic, estimările CFR oferă o măsură a efectelor integrate ale stenozelor coronariene epicardice, aterosclerozei difuze și remodelării vaselor și disfuncției microvasculare asupra perfuziei miocardice; în consecinţă valoarea obţinută este o măsură mai sensibilă a ischemiei miocardice. În contextul unei cereri crescute de oxigen, un CFR redus poate deranja relația cerere-ofertă și poate duce la ischemie miocardică, disfuncție subclinică a ventriculului stâng (diastolic și sistolic), simptome și deces. Una dintre aplicațiile practice ale măsurătorilor CFR este în evaluarea stenozei limitatoare de flux, utilă mai ales în contextul CAD multivasale (Figura 32-4). Într-adevăr, un CFR relativ normal (peste 1,9) exclude practic posibilitatea unei stenoze semnificative.7

În plus, dovezi consistente indică faptul că măsurătorile CFR prin PET pot identifica subgrupuri de pacienți cu risc clinic diferit pe un spectru larg de povară ischemică8-9 (Figura 32-5). Într-adevăr, prezența unui CFR relativ conservat identifică pacienții cu CAD cu un risc semnificativ mai scăzut de deces cardiac, indiferent de amploarea semicantitativă a ischemiei induse de stres. Aceste date sugerează că măsurile tradiționale (semicantitative) ale ischemiei singure pot fi insuficiente pentru a identifica potențialul beneficiu prognostic al revascularizării miocardice.

Cuantificarea miocardului la risc, dimensiunea infarctului și salvarea miocardului

Imagistica cu radionuclizi a fost validată pe scară largă și utilizată pentru a cuantifica riscul miocardului, dimensiunea infarctului și

salvarea miocardică după terapia de reperfuzie pentru MI acut.10 Atât agenții 201Tl cât și 99mTc au fost utilizați în acest scop. Cu toate acestea, agenții 99mTc au fost cei mai utilizați și validați. Faptul că, după injectarea intravenoasă și captarea miocardică inițială, retenția tisulară a agenților 99mTc rămâne relativ constantă este deosebit de important în stabilirea IM acut. În consecință, acești agenți pot fi injectați intravenos atunci când un pacient cu IM acut se prezintă pentru prima dată la departamentul de urgență. Imagistica poate fi întârziată în timp ce pacientul este supus unei îngrijiri acute și încă reflectă perfuzia țesutului miocardic în momentul prezentării inițiale (adică, miocardul cu risc). Mărimea finală a infarctului este apoi evaluată printr-o a doua injecție de agenți 99mTc și imagistică la 5 până la 7 zile după terapia de reperfuzie. Diferența cantitativă dintre dimensiunea totală a defectului de perfuzie din imaginile inițiale și cele tardive reflectă salvarea miocardică (Figura 32-6). Acest protocol a fost utilizat pe scară largă în studiile clinice care evaluează efectul terapiilor menite să limiteze dimensiunea infarctului. FDG PET oferă, de asemenea, cuantificarea precisă a dimensiunii infarctului.11 Clinic, măsurarea dimensiunii infarctului cu imagistica radionuclidă este utilizată pe scară largă, în special pentru evaluarea viabilității miocardice.

Cuantificarea funcției și a volumelor ventriculare stângi

Achiziția de imagini de perfuzie miocardică dependentă de ECG permite cuantificarea funcției sistolice regionale și globale și a volumelor ventriculare stângi. Imaginile bazate pe ECG sunt colectate de obicei în repaus și după stres (SPECT) sau în timpul stresului (PET). Măsurătorile fracției de ejecție a ventriculului stâng în repaus (LVEF) sunt utile pentru a defini riscul pacientului pentru un eveniment cardiovascular după IM. O scădere a FEVS după sau în timpul testelor de stres poate fi utilă pentru a identifica pacienții cu risc ridicat cu CAD multivasale.6

Precizia imagistică cu radionuclizi pentru identificarea bolii coronariene care limitează fluxul

Cea mai relevantă problemă clinică la pacienții post-IM nu este diagnosticul de CAD, care este deja stabilit, ci mai degrabă identificarea stenozei reziduale care limitează fluxul în artera asociată infarctului și/sau arterele coronare nevinovate. În mod tradițional, acuratețea diagnostică a metodelor imagistice fiziologice pentru evaluarea CAD a fost definită folosind un prag de stenoză de 50% sau 70% pe angiografia coronariană. Această măsură tradițională, totuși, are aplicabilitate clinică limitată, deoarece acum este clar că mai mult de două treimi din stenozele angiografice nu limitează fluxul atunci când sunt evaluate de un standard de aur fiziologic, cum ar fi rezerva fracțională de flux (FFR). O meta-analiză recentă a evaluat acuratețea relativă a tehnicilor de imagistică de perfuzie miocardică, inclusiv imagistica cu radionuclizi (SPECT și PET), ecocardiografie, RMN și CT pentru

identificarea stenozei limitatoare de flux, așa cum a fost evaluată de FFR.12 Au fost incluse treizeci și șapte de studii care raportează pe 4721 de vase și 2048 de pacienți. La un nivel bazat pe pacient, PET, RMN și CT au avut o sensibilitate mai mare și o valoare predictivă negativă în comparație cu SPECT și ecocardiografia. Rezultate similare au fost observate la o analiză pe bază de vas (Tabelul 32-2).

Dincolo de detectarea stenozei angiografice, o literatură extinsă susține rolul imagistică cu radionuclizi pentru evaluarea riscului, inclusiv la pacientul post-IM. Markerii bine recunoscuți ai riscului clinic mai mare cu imagistica de perfuzie cu radionuclizi sunt (1) defecte mari de perfuzie, care implică adesea mai multe teritorii coronariene; (2) prezența dilatației tranzitorii a cavității cu stres; (3) creșterea tranzitorie a captării radiotrasorului în peretele liber ventricular drept în timpul stresului; și (4) absorbție pulmonară crescută (Figura 32-7). Toți acești markeri identifică pacienții cu ischemie miocardică multivasală extinsă cu risc mai mare de evenimente cardiovasculare adverse, inclusiv deces.

Doza de radiații

Studiile imagistice cu radionuclizi expun pacienții la radiații ionizante. Câteva publicații recente au ridicat îngrijorări cu privire la potențialele efecte dăunătoare ale radiațiilor ionizante asociate cu imagistica cardiacă. Așa-numita doză eficientă este o măsură utilizată pentru estimarea efectelor biologice ale radiațiilor și exprimată în milisieverts (mSv). Cu toate acestea, măsurarea dozei eficiente de radiații asociată cu imagistica de diagnosticare este complexă și imprecisă, ducând adesea la estimări variabile, chiar și în rândul experților. Doza eficientă de la un miocardic tipic

FIGURA 32-5 Mortalitate cardiacă anualizată neajustată pe tertile de rezervă de flux coronarian (CFR) și categorii de ischemie miocardică. Rata anuală a morții cardiace a crescut odată cu creșterea extinderii și severității ischemiei. Un CFR mai scăzut a identificat în mod constant pacienții cu risc mai mare la fiecare nivel de ischemie miocardică, inclusiv printre cei cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu aspect normal. (De la Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA și colab: Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging prezice rezultate adverse la pacienții evaluați pentru ischemie miocardică. J Am Coll Cardiol 58:740-748, 2011.)

TABELUL 32-2 Precizia diagnosticului a tehnicilor imagistice neinvazive pentru identificarea bolii coronariene cu limitare a fluxului*

*Așa cum s-a evaluat prin angiografie coronariană cu rezervă fracționată de flux.

AUC, Aria sub curba (caracteristica de funcționare a receptorului); CT, tomografie computerizată; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; NLR, raportul de probabilitate negativ; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; PLR, raportul de probabilitate pozitiv; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic.

Complicații în spital și evaluare

FIGURA 32-7 Imagini de tomografie computerizată cu emisie de pozitroni unici (SPECT) la un pacient cu angină atipică de perfuzie miocardică la efort și repaus. Studiul arată dilatarea tranzitorie a cavității în timpul stresului (așa-numita dilatație ischemică tranzitorie [TID]), creșterea tranzitorie a captării trasorului în peretele liber ventricular drept, defecte extinse pe mai multe teritorii (vârfuri de săgeată) și retenția pulmonară crescută a radiotrasorului după stres (săgeți). Luate împreună, aceste constatări sunt în concordanță cu boala coronariană multivasală (CAD) și sunt asociate cu riscul clinic de evenimente adverse.

scanarea SPECT de perfuzie variază între aproximativ 4 și 11 mSv, în funcție de protocolul și tipul de scaner utilizat.13 Doza eficientă dintr-o scanare PET tipică de perfuzie miocardică este mai mică, la aproximativ 2,5 până la 4 mSv.

Laboratoarele de imagistică urmează principiul ALARA („Cât mai scăzut cât se poate realiza în mod rezonabil") atunci când echilibrează nevoia clinică și abordarea imagistică. Prin comparație, expunerea la radiații din surse naturale în Statele Unite se ridică la aproximativ 3 mSv anual. Riscul de apariție a unei malignități fatale din radiațiile legate de imagistica medicală este dificil de estimat cu precizie, dar este probabil să fie mic și dificil de discriminat de riscul de fond al afecțiunilor maligne naturale. Riscurile mici, dar potențiale ale radiațiilor din imagistica, impun o evaluare a raportului risc-beneficiu la pacientul individual. În acest context, este esențial să se țină cont de riscurile de a lipsi informații importante de diagnostic prin neefectuarea unui test (care ar putea influența managementul și rezultatele pe termen scurt) pentru o preocupare teoretică privind riscul mic de malignitate pe termen lung. Înainte de a comanda orice test, în special unul asociat cu radiațiile ionizante, clinicianul trebuie să se asigure de caracterul adecvat al studiului și să decidă dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile. Probabilitatea ca studiul luat în considerare să afecteze managementul clinic al pacientului trebuie abordată înainte de efectuarea testării. De asemenea, este important ca scanările de urmărire „de rutină" la persoanele asimptomatice să fie evitate.

APLICAȚII CLINICE CENTRATE PE PACIENT

Evaluarea pacienților cu electrocardiogramă nediagnostic și cu creșterea troponinei Vigneta de caz 1

Pacientul a fost un bărbat de 49 de ani cu antecedente de hipertensiune arterială, fumat activ de țigară și dependență de alcool, care a prezentat dureri toracice și semne de tahicardie supraventriculară (SVT) la monitorizarea ECG. SVT a fost terminat cu adenozină. Nivelul său inițial de troponină cardiacă a fost crescut la 0,12 ng/ml, crescând până la un vârf de 0,44 ng/ml. Având în vedere factorii săi de risc cardiovascular, a fost solicitat un studiu SPECT de perfuzie miocardică la exercițiu pentru a exclude CAD obstructiv subiacent. Capacitatea de exercițiu a fost limitată, cu un vârf de doar 6,9 MET (echivalente metabolice [de sarcină]) atins; în consecință, s-a administrat regadenoson intravenos pentru a obține hiperemia maximă.

Imaginile SPECT demonstrează perfuzia miocardică regională normală (Figura 32-8). Imaginile controlate de ECG au demonstrat o FEVS normală la limită de 46% în repaus, care a crescut la 58% după stres (Video 32-1). În contextul rezultatelor imagistice SPECT normale, troponina ușor crescută a fost atribuită evenimentului SVT și nu a fost întreprinsă nicio evaluare coronariană ulterioară.

Imagistica normală de perfuzie cu radionuclizi la pacienții cu creșterea scăzută a troponinei cardiace fără simptome tipice sau modificări ECG și cu risc mediu scăzut (scor de risc TIMI mai mic de 5) este asociată cu mortalitate cardiacă pe termen scurt foarte scăzută. În

schimb, un studiu de perfuzie anormală identifică pacienții cu risc clinic semnificativ mai mare. La astfel de pacienți, amploarea ischemiei induse de stres, cuantificată prin imagistica de perfuzie, ajută la ghidarea nevoii ulterioare de trimitere la cateterism și revascularizare cardiacă.

Fiziopatologia nivelurilor minim crescute ale troponinei cardiace serice în absența unui SCA este eterogenă (vezi capitolul 7). Într-un studiu afectarea rezervei de flux coronarian global în absența CAD obstructivă măsurată prin PET a fost asociată în mod independent cu creșterea troponinei, sugerând o asociere între ischemia microvasculară cronică și leziunea miocardică.14 Mai important, acest marker imagistic cantitativ oferă informații prognostice incrementale față de alți markeri clinici de risc. Într-adevăr, pacienții cu troponină pozitivă și CFR afectat au o rată anualizată de evenimente mai mare în comparație cu aceștia

cu o troponină pozitivă dar CFR14 conservată (Figura 32-9). Prin urmare, la pacienții cu risc intermediar până la înalt, cu o creștere scăzută a troponinei cardiace, imagistica de perfuzie PET de stres cantitativ poate oferi un avantaj față de SPECT și poate fi de preferat dacă este disponibilă.

Evaluarea pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelare

Vigneta de caz 2

Pacienta a fost o femeie de 76 de ani cu antecedente de CAD și antecedente de PCI, diabet de tip 2, hipertensiune arterială și accident vascular cerebral. Ea a prezentat disconfort toracic, depresiuni ale segmentului ST pe ECG și un nivel de troponină T cardiacă de 5,67 ng/mL. Angiografia coronariană a evidențiat CAD cu trei vase (Videoclipuri 32-2, 32-3 și 32-4). PET de perfuzie miocardică de stres vasodilatator a fost efectuat pentru a evalua sarcina ischemică, o abordare care este susținută de ghidurile actuale ale Asociației Americane de Inimă/Colegiul American de Cardiologie (AHA/ACC) (vezi capitolul 30).

Imaginile de perfuzie miocardică arată un ventricul stâng dilatat, cu un defect mare și sever de perfuzie pe pereții inferolaterali, inferiori și inferoseptali, prezentând reversibilitate moderată (vârfuri de săgeată), în concordanță cu infarct miocardic anterior cu ischemie peri-infarct indusă de stres rezidual moderat în teritoriul arterei coronare drepte (RCA) (Figura 32-10A). Imaginile ECG au evidențiat o FEVS de repaus de 34%, care a scăzut la 32% după stres (Video 32-5). Hărțile polare au confirmat prezența unei reversibilitati moderate (zonă hașurată în Figura 32-10A) în teritoriul RCA. Cu toate acestea, datele cantitative ale fluxului sanguin sunt în concordanță cu boala care limitează fluxul în artera descendentă anterioară stângă (LAD) și moderată în teritoriile arterei circumflexe stângi (LCx) (CFR mai mic de 1,5 este redus sever, iar CFR de 1,5 până la 2,0 este redus moderat) (Figura 32-10B). Pacientul a fost considerat a avea un risc prohibitiv de mare pentru revascularizare chirurgicală și a suferit PCI multivasale pentru a deschide LAD și RCA.

Obiectivele testării neinvazive la pacienții cu SCA fără supradenivelarea ST care nu au avut o strategie de revascularizare precoce sunt de a detecta ischemia și de a evalua prognosticul. Aceste informații ghidează pașii de diagnostic și măsurile terapeutice

ulterioare (vezi Capitolul 11 și Capitolul 16).15 Testul standard de efort electrocardiografic de efort poate fi rezonabil pentru pacienții cu risc mai scăzut cu ECG de repaus interpretabil. Pentru pacienții cu risc mai mare, în special cei cu ECG de repaus anormal, ca în Vigneta de caz 2, imagistica de stres este mai adecvată (vezi și capitolul 30).

Puterea imagistică a perfuziei miocardice cu radionuclizi (SPECT și PET) pentru stratificarea riscului se bazează pe faptul că determinanții majori ai prognosticului la pacienții cu CAD sunt ușor disponibili din imagistica de perfuzie miocardică cu blocare. Acești indicatori de risc includ scintigraficul

dimensiunea infarctului, amploarea și severitatea ischemiei reziduale induse de stres, măsurătorile volumelor ventriculare stângi și LVEE Dovezi extinse la pacienții stabili după IM susțin aplicarea imagisticii de perfuzie cu radionuclizi pentru evaluarea riscului.16 Testarea la efort este o abordare utilă a stratificării riscului după IM (vezi capitolul 30). Într-adevăr, efortul redus de efort (mai puțin de 4 MET), angina pectorală indusă de efort, depresia segmentului ST, aritmiile ventriculare și hipotensiunea în timpul efortului identifică pacienții cu risc ridicat. Cu toate acestea, frecvența unor astfel de markeri de risc este mult diminuată în era angiografiei coronariene emergente și PCI primară, deoarece majoritatea pacienților cu risc ridicat (de exemplu, artera principală stângă și/sau CAD multivasale) sunt identificați și tratați înainte de testarea de stres. Deoarece majoritatea pacienților cu risc ridicat au fost triați în momentul prezentării, testarea neinvazivă după IM este cel mai adesea utilizată pentru identificarea ischemiei reziduale induse de stres. În acest sens, imagistica cu radionuclizi a îmbunătățit sensibilitatea față de cea pentru ECG de stres numai pentru identificarea ischemiei/viabilității cu teritoriul asociat infarctului sau în miocardul îndepărtat. Într-adevăr, datele indică faptul că riscul crește odată cu amploarea și severitatea anomaliilor de perfuzie și a ischemiei scintigrafice. Ca și orice LVEE dat, un grad mai mare de ischemie scintigrafică identifică pacienții cu risc clinic mai mare. Acest concept se aplică tuturor datelor demografice ale pacienților și tipurilor de teste de stres (stresul de efort și farmacologic). Datele susțin, de asemenea, un rol potențial pentru imagistica de perfuzie în ghidarea revascularizării. Datele observaționale corelate în funcție de propensiune au susținut un beneficiu aparent al revascularizării pentru pacienții cu o extindere considerabilă a ischemiei inductibile (care implică mai mult de 10% din masa ventriculară stângă).17

După cum s-a discutat în acest capitol, CER este o măsură sensibilă a ischemiei miocardice și a sănătății vasculare generale care se conturează ca un marker unic și robust al riscului clinic. După cum se arată în Figura 32-5, o CER redusă sever (mai puțin de 1,5) este asociată cu un risc de șase ori mai mare de moarte cardiacă.

De importanță, această informație este incrementală față de alți markeri ai riscului clinic și pentru măsurile semicantitative ale ischemiei miocardice și, astfel, pot rafina estimările riscului și pot ghida revascularizarea. Într-adevăr, datele sugerează că CFR global poate fi capabil să modifice efectul revascularizării, astfel încât numai pacienții cu CFR global scăzut pot beneficia de revascularizare18 (Figura 32-11). Aceste date ridică, de asemenea, posibilitatea ca revascularizarea la pacienții cu CFR relativ conservată să nu fie asociată cu

rezultate îmbunătățite, ceea ce este în concordanță cu rezultatele observate în studiul FAME (FFR vs. Angiography for Multivessel Evaluation, NCT00267774)19-20.

Evaluarea vaselor nevinovate după intervenția coronariană percutanată primară

Vigneta de caz 3

Pacientul era un bărbat de 53 de ani cu antecedente de hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat și consum de tutun, care a prezentat un infarct miocardic anterior cu denivelarea ST (STEMI). Angiografia coronariană inițială a evidențiat o LAD oclusă 100%, stenoză 80% pe o ramură diagonală și stenoză 80% în RCA (Figura 32-12A și Videoclipurile 32-6 și 32-7). La momentul evenimentului inițial, el a suferit PCI cu succes pentru a deschide LAD (Video 32-8). Boala lui coronariană nevinovată a fost tratată medical (vezi și capitolul 17). O lună mai târziu, a prezentat dureri recidivante în piept. S-a efectuat un exercițiu SPECT de perfuzie miocardică pentru a cuantifica ischemia reziduală, pentru a direcționa managementul ulterioară. A făcut exerciții pentru 7 minute după un protocol Bruce modificat, realizând 87% din ritmul cardiac maxim prezis de vârstă. Răspunsul simptomatic la acest regim a fost greutatea în piept cu exerciții fizice. Răspunsul ECG la efort nu a indicat modificări semnificative ale ST-T.

Imaginile SPECT de perfuzie miocardică arată un ventricul stâng sever dilatat cu un defect mare și sever de perfuzie pe întreg teritoriul LAD, fără dovezi de ischemie reziduală indusă de efort (vârfuri de săgeată) (Figura 32-12B). Hărțile polare confirmă prezența unei zone mari de cicatrice pe întreg teritoriul LAD, cu dovezi minime de ischemie. Captarea crescută a radiotrasorului este, de asemenea, evidentă în peretele liber ventricular drept, în concordanță cu presiuni crescute în artera pulmonară. Imaginile ECG au arătat achineză a pereților anteriori, septali și apicali și o FEVS de 25% (Video 32-9). Pe baza acestor constatări, pacientul a fost tratat conservator, deoarece nu existau dovezi obiective de ischemie semnificativă care să justifice repetarea angiografiei și revascularizării.

Această abordare în trepte este utilă în special la pacienții simptomatici cu boală angiografică reziduală în arterele coronare nevinovate, în special cei din grupurile cu risc mai mare (de exemplu, persoanele în vârstă sau cei cu diabet sau boli renale) și pacienții cu simptome recurente, ca în Vigneta de caz 3, și este considerată rezonabil de ghidurile actuale21 (vezi capitolul 30).

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă după infarct miocardic

Vigneta de caz 4

Pacientul era un bărbat de 61 de ani care a prezentat un IM la 3 zile de la debutul durerii toracice complicate cu insuficiență cardiacă. Angiografia coronariană a evidențiat o boală semnificativă a două vase cu un LCx oclus și o boală moderată în LAD și teritoriile diagonale (Figura 32-13A și Videoclipurile 32-10 și 32-11). El a fost supus unei scanări PET pentru a evalua viabilitatea miocardică reziduală pentru o potențială revascularizare.

Imaginile PET arată o dilatare ușoară a ventriculului stâng cu un defect mare și sever de perfuzie în repaus pe pereții anterolaterali și inferolaterali (Figura 32-13B, sus). Pe imaginile FDG (Figura 32-13B, jos), captarea semnificativă a glucozei este evidentă în toate segmentele hipoperfuzate (nepotrivire perfuzie-FDG), cu excepția bazei ventriculului stâng, unde perfuzia și FDG sunt potrivite. Acest model este în concordanță cu o zonă mare de miocard predominant viabil, dar hibernant pe întreg teritoriul LCx, care a fost confirmat prin analiză cantitativă. Restul LvEf a fost de 49% (Video 32-12). Pe baza acestor constatări, pacientul a suferit o revascularizare cu succes a arterei coronare LCx.

Imagistica metabolică cu PET are un rol stabilit în evaluarea viabilității miocardice (vezi și capitolul 30). După cum sa discutat anterior, au fost descrise anomalii specifice în metabolismul miocardic care reflectă miocardul viabil și cicatricial (vezi Figura 32-3). Disfuncția contractilă este prevăzută a fi reversibilă după revascularizare în regiunile cu absorbție crescută de FDG sau nepotrivire perfuzie-FDG și ireversibilă în cele cu absorbție redusă de FDG sau model de potrivire perfuzie-FDG. Folosind aceste criterii, valoarea predictivă pozitivă medie pentru prezicerea funcției segmentare îmbunătățite după revascularizare este de 76 (interval, 52% până la 100%), în timp ce valoarea predictivă negativă medie este de 82% (interval, 67% până la 100%). O îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a funcției ventriculare stângi globale poate fi de așteptat după revascularizare la pacienții cu arii relativ mari de hibernare și/sau miocard uluit (aproximativ 20% din masa ventriculară stângă). Există dovezi că delimitarea viabilității miocardice cu FDG-PET este în mare măsură concordantă cu RMN cardiac, dar este mai sensibilă decât ecocardiografia cu dobutamina și imagistica SPECT cu perfuzie cu radionuclizi (vezi Figura 30-3). Alte avantaje relative ale imagistică cu radionuclizi față de RMN se referă la capacitatea sa îmbunătățită de a cuantifica ischemia peri-infarct, precum și siguranța sa relativă la pacienții cu insuficiență renală și dispozitive cardiace (defibrilatoare și stimulatoare cardiace).

Utilizarea imagistică a viabilității joacă, de asemenea, un rol în determinarea dimensiunii și extinderii cicatricii în planificarea poziției optime de conducere a unui defibrilator-defibrilator implantabil (ICD)/terapie de resincronizare cardiacă (CRT) la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Studiile au arătat că dispozitivele de resincronizare cardiacă plus terapie cu defibrilator (CRD-D) au mai mult succes atunci când poziția derivației este într-o zonă de miocard viabilă, cu funcție și rezultate îmbunătățite ale ventriculului stâng sistolic.22

APLICAȚII EMERGENȚE ALE TEHNICILOR DE IMAGINI NUCLARE

Imagistica neuronală și stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă

Atât dovezile experimentale, cât și cele clinice susțin conceptul că activarea simpatică joacă un rol important ca potențial declanșator al aritmiilor ventriculare după IM (vezi și capitolul 28).23 Într-adevăr, IM și ischemia pot duce la denervarea simpatică atât în zona infarctului cât și în zona peri-infarctului24 (Figura 32-14). Regiunile miocardice viabile, dar denervate, prezintă o scurtare suprasensibilă a perioadei refractare efective ca răspuns la perfuzia de

norepinefrină și sunt mai vulnerabile la aritmii ventriculare. Aceste observații sugerează că imagistica directă a inervației simpatice cardiace poate avea un rol clinic important în stratificarea riscului pacienților după IM.

Studiul PAREPET (Predicția evenimentelor ARrhythmic cu tomografie cu emisie de pozitroni) a fost conceput pentru a testa ipoteza conform căreia gradul de neomogenitate a inervației miocardice simpatice și/sau a miocardului în hibernare a crescut riscul de deces aritmic independent de funcția ventriculară stângă la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau mai puțin EF incluse în studiul 325% LV.

204 pacienți care erau eligibili pentru ICD-uri de prevenție primară. Imagistica PET a fost utilizată pentru a cuantifica denervarea simpatică miocardică (cu hidroxiefedrină marcată cu carbon-11 [11C] [HED]), perfuzia și metabolismul. Obiectivul principal a fost stopul cardiac brusc, definit ca moartea legată de aritmie sau descărcarea ICD pentru fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară cu o frecvență mai mare de 240 bătăi/min. În comparație cu pacienții din cel mai de jos tertil al cardiac

denervarea simpatică evaluată prin HED PET, pacienții din cel mai înalt tertil au prezentat o creștere mai mare de șase ori a riscului de stop cardiac brusc. În analiza multivariabilă, amploarea denervației simpatice definite de PET, indicele de volum final diastolic al ventriculului stâng și creatinina serică au fost asociate semnificativ cu riscul de stop cardiac brusc. Descoperiri similare au fost raportate în studiul ADMIRE-HF (ADreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) folosind imagistica iod-123 metaiodobenzilguanidine (123I-mIBG), într-o cohortă mai heterogenă de pacienți cu insuficiență cardiacă ischemică și nonischemică25. sub 1,6 au avut un risc relativ mai mic de deces sau de aritmii ventriculare. Deși niciuna dintre abordările imagistice care evaluează inervația autonomă nu a fost legată de terapie, inclusiv implantarea ICD-urilor, rezultatele acestor studii clinice susțin ipoteza că aceste tehnici pot fi utile în identificarea pacienților cu risc suficient de scăzut de moarte subită cardiacă pentru a ghida terapia ulterioară.

OPORTUNITĂȚI PENTRU IMAGINI MOLECULARE

Imagistica moleculară direcționată oferă perspective unice asupra biologiei leziunilor ischemie-reperfuzie după IM in vivo. În unele cazuri, tehnicile de imagistică moleculară au potențialul de a identifica ținte utile de diagnostic. Cu toate acestea, aceste tehnici oferă cea mai mare promisiune pentru evaluarea răspunsului la terapii noi și/sau strategii preventive in vivo, în special în timpul cercetării și dezvoltării. În continuare, sunt analizate potențialele aplicații ale imagistică moleculară în contextul IM acut și/sau cronic.

Leziuni miocardice și remodelare după infarctul miocardic acut

Ischemia miocardică acută și leziunea au ca rezultat un răspuns inflamator marcat caracterizat prin leucocitoză acută. Neutrofilele și monocitele proinflamatorii se infiltrează în miocard în primele ore după leziunea ischemică.26 Răspunsul neutrofilelor se disipează rapid. Cu toate acestea, monocitele inflamatorii furnizate inițial de splină și mai târziu de măduva osoasă continuă să infiltreze locul leziunii miocardice cu rate ridicate în prima

săptămână după ischemie (vezi capitolul 4). Inițial, monocitele se diferențiază în macrofage puternic inflamatorii. Aceste celule induc proteoliza matricei extracelulare și ajută la fagocitoza celulelor moarte și a resturilor. După câteva zile, monocitele legate de infarct suferă tranziția la un fenotip antiinflamator, care sprijină repararea țesuturilor, inclusiv formarea de cicatrice și de noi matrice extracelulare. O scădere sau un răspuns inflamator exagerat poate afecta vindecarea infarctului și poate afecta remodelarea VS. Acest proces poate fi cuantificat non-invaziv folosind imagistica moleculară țintită. De exemplu, imagistica metabolică cu 18F-FDG PET a fost utilizată pentru a evalua inflamația după IM la oameni și animale de experiment.27-28 Aceste studii au arătat o absorbție crescută de FDG în teritoriul infarctat în decurs de 2 săptămâni după reperfuzie. La animale, semnalul FdG crescut s-a corelat cu gradul de inflamație și densitatea prezenței monocitelor/macrofagului în țesutul infarct.27 Macrofagele activate sporesc, de asemenea, neoangiogeneza și sunt o sursă majoră de proteaze care reglează turnover-ul matricei extracelulare.26 În consecință; imagistica țintită a angiogenezei29 și a metaloproteinazelor matriceale30 a fost, de asemenea, utilizată pentru a caracteriza inflamația și vindecarea post-IM. În modelele animale de IM, angiogeneza îmbunătățită a fost asociată cu o probabilitate mai mică de remodelare adversă a VS, în timp ce creșterea activării MMP a fost legată de remodelarea adversă și dilatarea VS. Deși este puțin probabil ca aceste abordări imagistice înalt tehnice să se dezvolte în aplicații de diagnostic/prognostic, astfel de aplicații au potențialul de a fi extrem de utile în studiile clinice de fază incipientă pentru a evalua eficacitatea unor terapii noi de a modula inflamația după IM și pentru a preveni potențial remodelarea adversă a ventriculului stâng (vezi capitolul 36).

Terapia celulară

De asemenea, tehnicile de imagistică moleculară pot furniza informații dincolo de rezultatul funcțional (adică LVEF) al terapiei celulare. Astfel de tehnici au potențialul de a ghida progresele în protocoalele de terapie celulară pentru a îmbunătăți homing-ul, grefarea și supraviețuirea celulară (vezi capitolul 22). Mai multe tehnici au fost utilizate cu succes pe modele animale și în studiile clinice timpurii pe oameni. De exemplu, marcarea directă cu radionuclizi a celulelor măduvei osoase umane cu FDG a fost utilizată pentru a demonstra acumularea de celule în miocardul infarct după administrarea intracoronariană de celule folosind PET. La reinjectarea celulelor marcate, imagistica SPECT a demonstrat grefarea diferențială a celulelor în infarctele acute față de cele cronice. Imagistica perfuziei și/sau a activității metabolice după terapia celulară poate oferi, de asemenea, informații cantitative despre viabilitatea celulelor în zonele de miocard infarct.

REZUMAT

Tehnicile de medicină nucleară cardiovasculară au un rol clinic stabilit în stratificarea riscului pacienților după IM. Într-adevăr, cuantificarea sarcinii ischemiei miocardice și/sau a viabilității în acest context este foarte eficientă pentru identificarea pacienților cu risc scăzut și ridicat și pentru a ghida nevoia potențială de revascularizare. Deși discuțiile mai detaliate sunt în afara domeniului acestui capitol, un punct important este că sensibilitatea ridicată și versatilitatea imagistică bazată pe medicina nucleară prezintă noi oportunități

pentru abordări de imagistică moleculară țintită care pot ajuta la identificarea de noi biologii și potențial terapii noi (de exemplu, celule stem, terapii antiinflamatorii) care vizează vindecarea miocardică și remodelarea post-IM. Acești markeri de imagistică moleculară pot deschide o oportunitate interesantă pentru medicina de precizie în această populație de pacienți.

Referințe clasice

Di Carli MF, Hachamovitch R: Noua tehnologie pentru evaluarea neinvazivă a bolii coronariene, Circulation 115:1464-1480, 2007.

Dorbala S, Giugliano RP, Logsetty G și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică SPECT la pacienții cu niveluri crescute de troponină I cardiacă și prezentare clinică atipică, J Nucl Cardiol 14:53-58, 2007.

Kuhl HP, Beek AM, van der Weerdt AP și colab.: Viabilitatea miocardică în boala cardiacă ischemică cronică: comparație a imagistică prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast cu tomografia cu emisie de pozitroni (18)F-fluorodeoxiglucoză, J Am Coll Cardiol 41:1341-1348, 2003.

Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS și colab.: Imagistica perfuziei miocardice pentru evaluarea și triajul pacienților cu suspiciune de ischemie cardiacă acută: un studiu controlat randomizat, JAMA 288:26932700, 2002.

Referințe

Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hansen CL, et al: Ghidurile de imagistică ASNC pentru procedurile de cardiologie nucleară. Protocoale de stres și trasoare. Societatea Americană de Cardiologie Nucleară. http://www. asnc.org/files/Stress%20Protocols%20and%20Tracers%202009.pdf.

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al.: Ghidurile ACC/AHA/ASNC pentru utilizarea clinică a imagisticii cu radionuclizi cardiaci - rezumat executiv: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines of Cardiology Clinical Cardiol) 42:1318-1333, 2003.

Tilkemeier PL, Cook CD, Grossman GB, et al: Ghidurile de imagistică ASNC pentru procedurile de cardiologie nucleară. Raportarea standardizată a perfuziei și funcției miocardice cu radionuclizi. Societatea Americană de Cardiologie Nucleară. http://www.asnc.org/files/Radionuclide%20MP%20 &%20Function.pdf.

Di Carli MF, Hachamovitch R: Noua tehnologie pentru evaluarea neinvazivă a bolii coronariene, Circulation 115:1464-1480, 2007.

Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamaki R: Tomografia cu emisie de pozitroni cardiace, J Am Coll Cardiol 54:1-15, 2009.

Dorbala S, Di Carli MF: Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management, Semin Nucl Med44:344-357, 2004.

Naya M, Murthy VL, Taqueti VR și colab.: Rezerva de flux coronarian conservată exclude efectiv boala coronariană cu risc ridicat pe angiografie, J Nucl Med 55:248-255, 2014.

MurthyVL, Naya M, Foster CR și colab.: Evaluare îmbunătățită a riscului cardiac cu măsuri neinvazive ale rezervei de flux coronarian, Circulation 124:2215-2224, 2011.

Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA și colab.: Afectarea rezervei de flux miocardic pe imagistica cu tomografie cu emisie de pozitroni de rubidium-82 prezice rezultate adverse la pacienții evaluați pentru ischemie miocardică, J Am Coll Cardiol 58:740-748, 2011.

Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS: The quantification of infarct size, J Am Coll Cardiol 44:1533-1542, 2004.

Klein C, Nekolla SG, Bengel FM și colab.: Evaluarea viabilității miocardice cu imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast: comparație cu tomografia cu emisie de pozitroni, Circulation 105:162-167, 2002.

Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H și colab.: Acuratețea diagnosticului imagistică de perfuzie miocardică de stres în comparație cu angiografia coronariană invazivă cu metaanaliză cu rezervă de flux fracționar, Circ Cardiovasc Imaging 8(1):e002666, 2015.

Dey D, Slomka PJ, Berman DS: Realizarea expunerii la radiații la doze foarte mici în tomografia computerizată cardiacă, tomografia computerizată cu emisie de foton unic și tomografia cu emisie de pozitroni, Circ Cardiovasc Imaging 7:723-734, 2014.

TaquetiVR, Everett BM, Murthy VL și colab.: Interacțiunea rezervei de flux coronarian afectat și leziunea cardiomiocitelor asupra rezultatelor cardiovasculare adverse la pacienții fără boală coronariană evidentă, Circulation 131:528-535, 2015.

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG și colab.: 2014 Ghid AHA/ACC pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: rezumat: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Circulation 130:2354-20144.

Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, et al.: Prognoză în era cercetării privind eficiența comparativă: unde este cardiologia nucleară acum și unde ar trebui să fie? JNucl Cardiol 19:1026-1043, 2012.

Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, și colab.: Comparație a beneficiului de supraviețuire pe termen scurt asociat cu revascularizare în comparație cu terapia medicală la pacienții fără boală coronariană anterioară supuși tomografiei computerizate cu perfuzie miocardică cu emisie unică de fotoni de stres, Circulation 107:2900-2907, 2003.

Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL și colab.: Rezerva globală de flux coronarian este asociată cu evenimente cardiovasculare adverse independent de severitatea angiografică luminală și modifică efectul revascularizării precoce, Circulation 131:19-27, 2015.

De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH și colab.: PCI ghidat de rezervă de flux fracționar pentru boala arterială coronariană stabilă, N Engl J Med 371:1208-1217, 2014.

Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B și colab.: Severitatea angiografică versus funcțională a stenozelor arterei coronare în rezerva de flux fracțională a studiului FAME versus angiografia în evaluarea multivasale, J Am Coll Cardiol 55:2816-2821, 2010.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al.: 2013 Ghid ACCF/AHA pentru managementul infarctului miocardic cu supradenivelare ST: rezumat executiv: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Angajare și Intervenție Cardiovasculară și Societatea Medicilor de Urgență Cardiovasc Interv 82:E1-E27,

2013.

Bax JJ, Delgado V, și colab.: Viabilitatea miocardică ca parte integrantă a abordării diagnostice și terapeutice a insuficienței cardiace ischemice, J Nucl Cardiol 22:229-245, 2015.

Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW și colab.: Stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă: starea actuală și provocări pentru viitor, Eur Heart J 35:1642-1651, 2014.

Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi Jr AJ, și colab.: Denervarea simpatică miocardică regională prezice riscul de stop cardiac brusc în cardiomiopatia ischemică, J Am Coll Cardiol 63:141-149,

2014.

Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD și colab.: Imagistica meta-iodobenzilguanidină miocardică-123 și evenimente cardiace în insuficiența cardiacă. Rezultatele studiului prospectiv ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure), J Am Coll Cardiol 55:2212-2221, 2012.

Nahrendorf M, Frantz S, Swirski FK și colab.: Imaging systemic inflammatory networks in ischemic heart disease, J Am Coll Cardiol 65:1583-1591, 2015.

Lee WW, Marinelli B, van der Laan AM și colab.: PET/MRI of inflammation in myocardial infarct, J Am Coll Cardiol 59:153-163, 2012.

Wollenweber T, Roentgen P, Schafer A și colab.: Caracterizarea răspunsului țesutului inflamator la infarctul miocardic acut prin imagistica clinică multimodală noninvazivă, Circ Cardiovasc Imaging 7:811-818, 2014.

Sherif HM, Saraste A, Nekolla SG și colab.: Imagistica moleculară a expresiei precoce a integrinei alphavbeta3 prezice remodelarea pe termen lung a ventriculului stâng după infarctul miocardic la șobolani, J Nucl Med 53:318-323, 2012.

Sahul ZH, Mukherjee R, Song J și colab.: Imagistica direcționată a variației spațiale și temporale a activității metaloproteinazei matricei într-un model porcin de remodelare postinfarct: relație cu disfuncția miocardică, Circ Cardiovasc Imaging 4:381-391, 2011.

Bengel FM: Urmărirea celulelor stem noninvazive, J Nucl Cardiol 18:966-973, 2011.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

John D. Grizzard și Raymond J. Kim

INTRODUCERE

Utilizarea biomarkerilor sensibili a îmbunătățit semnificativ diagnosticul de infarct miocardic (IM) și a fost încorporat în „Definiția universală" a IM (vezi Capitolul 1).1 Cu toate acestea, diagnosticul de IM poate fi încă dificil. Există o suprapunere semnificativă cu alte tulburări care duc la leziuni miocardice (vezi capitolul 6). De exemplu, afecțiuni precum cardiomiopatia Takotsubo și miocardita sunt asociate cu creșterea biomarkerilor cardiaci, iar diferențierea lor clinică de IM acut poate fi problematică și poate duce adesea la proceduri de diagnostic invazive (vezi capitolul 7). În alte cazuri, pacienții se pot prezenta târziu, după ce biomarkerii cardiaci s-au normalizat, rezultând un IM „nerecunoscut". Recunoscând valoarea imagistică cardiacă în astfel de circumstanțe, Definiția Universală a IM încorporează constatările imagistice ale unei noi pierderi a miocardului viabil sau ale unei noi anomalii de mișcare a peretelui împreună cu alte criterii clinice (vezi Capitolul 9). Datorită capacității sale de imagistică de ultimă generație atât a structurii miocardice, cât și a mișcării peretelui, rezonanța magnetică cardiacă (CMR) a apărut ca o metodă importantă de confirmare a diagnosticului în cazurile suspectate, precum și de diferențiere a IM de alte afecțiuni.

Completând utilitatea sa în diagnosticul IM, CMR poate oferi informații suplimentare substanțiale la pacientul cu IM cunoscut sau suspectat, inclusiv determinarea arterei legate de infarct, în special în IM fără supradenivelarea ST (NSTEMI), detectarea ischemiei inductibile și determinarea viabilității reziduale (vezi capitolul 30). În plus, CMR poate evalua cu precizie diferite complicații ale IM, cum ar fi formarea de tromb sau dezvoltarea unui anevrism ventricular (vezi și capitolul 26). În cele din urmă, datorită acurateței și

preciziei sale în determinarea mărimii infarctului, CMR este din ce în ce mai folosit ca instrument de cercetare în studiile populaționale ale IM și ca efect surogat în studiile randomizate ale terapiilor investigaționale ale IM. În acest capitol, examinăm aplicarea CMR la pacienții cu IM cunoscut sau suspectat, cu accent pe demonstrarea aspectelor specifice modalității și a posibilelor implicații pentru îngrijirea pacientului.

TEHNICA REZONANȚEI MAGNETICE CARDIACĂ

CMR a suferit o evoluție rapidă, iar progresele tehnice în hardware-ul scanerului și tehnologia bobinelor și dezvoltarea de noi secvențe de puls au dus la extinderea progresivă a aplicațiilor clinice (Figura 33-1).2 În special, noile secvențe de puls au valorificat contrastul inerent superior al țesuturilor moi oferit de MR pentru a îmbunătăți definiția anatomică și delimitarea țesutului bolnav de țesutul normal. În general, aceste progrese au condus la recunoașterea CMR ca standard de referință pentru evaluarea funcției sistolice regionale și globale, imagistica IM și viabilitate3 și evaluarea bolii pericardice și a maselor cardiace. În plus, modelul și distribuția cicatricii, așa cum sunt demonstrate de CMR, pot preveni prezența tulburărilor nonischemice și pot fi utile în determinarea cauzei specifice a cardiomiopatiei. Deși anterior examinările CMR erau lungi (~ 1 oră) și mulți pacienți nu erau capabili să finalizeze o examinare standard, tehnicile de imagistică accelerată sunt acum suficient de robuste, astfel încât informațiile utile de diagnostic să poată fi furnizate pacienților cu aritmii și/sau capacitate limitată de a coopera în 30 de minute sau mai puțin. Multiplicitatea tehnicilor și varietatea informațiilor care pot fi obținute într-o examinare CMR pot fi exhaustive, dar din ce în ce mai mult a existat o mișcare către standardizarea protocoalelor imagistice adaptate indicațiilor specifice, un efort condus de Societatea de Rezonanță Magnetică Cardiovasculară.4 Implementarea sugerată de noi și o cronologie (Figura 33-2) a unui protocol CMR pentru o examinare CMR urmează ca standard.

Examinarea prin rezonanță magnetică cardiacă standard

Cine Imagini

Imaginile cinematografice sunt de obicei achiziționate în planul axului scurt de deasupra valvei mitrale prin apexul ventricularului stâng (LV), împreună cu standardul cu două, trei și patru camere.

FIGURA 33-1 Folosind diferite programe software pentru a conduce achiziția de imagini, este posibilă o varietate de imagini folosind un scaner de rezonanță magnetică (MR). Ca rezultat al inovațiilor în secvențele pulsului, mai mulți parametri ai structurii și funcției cardiovasculare pot fi acum evaluați cu cardiac (CMR).

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

Timp
(minute)

0

Tehnica CMR

Comentarii

10

Contrast administrat^^ 15

20

25

30

FIGURA 33-2 Cronologia unei examinări standard de rezonanță magnetică cardiacă (CMR). Rețineți că întreaga examinare poate fi efectuată în 30 de minute. În cazurile în care pacientul este incapabil să coopereze, examinarea cinematografică poate fi efectuată cu imagistică în timp real și îmbunătățire întârziată cu tehnici cu o singură fotografie. Această tehnică va reduce artefactele la pacienții care nu pot efectua o reținere a respirației, iar timpul total de examinare va fi scurtat și mai mult. SSFP, Precesiune liberă în stare de echilibru; 3D, tridimensional; 2D, bidimensional.

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

TABELUL 33-1 Secvențe și parametri imagistici utilizați într-o examinare tipică prin rezonanță magnetică cardiacă

IMA, infarct miocardic acut; DE-CMR, rezonanță magnetică cardiacă întârziată; FOV, câmp de vedere; FSE, eco de rotație rapidă; HASTE, semi-achiziție turbo spin-echo; VS, ventricular stâng; res, rezoluție; SSFP, regim liber-precesiune; STIR, scurtă recuperare inversă T1.

vederi pe axa lungă (Figura 33-e1). Parametrii tipici sunt prezentați în Tabelul 33-1. Imaginile cinematografice au o rezoluție spațială și temporală excelentă și nu sunt limitate de ferestre acustice. Prin urmare, ele permit evaluarea cuprinzătoare a funcției ventriculare regionale și globale și a morfologiei cardiace generale. Evaluarea vizuală a funcției valvulare și a morfologiei se realizează și cu ajutorul acestor imagini.

Reproductibilitatea inter și intra-observator a imaginii CMR cinematografice pentru cuantificarea volumelor și funcției VS s-a arătat în mai multe studii a fi excelentă, în principal datorită rezoluției sale spațiale și temporale ridicate și capacității sale de acoperire completă a VS. Îmbunătățirea reproductibilității în raport cu ecocardiografia permite o reducere semnificativă a dimensiunilor eșantionului necesare pentru studiile de cercetare pentru a demonstra schimbări semnificative ca rezultat al terapiilor experimentale. Această caracteristică a condus la creșterea utilizării CMR în studiile de cercetare care utilizează morfologia cardiacă și/sau funcția ca obiectiv final al eficacității.5

Imagini cu îmbunătățire întârziată

Aceste imagini sunt obținute la 5 până la 10 minute după administrarea intravenoasă (IV) de contrast pe bază de gadoliniu cu felii de 6 până la 8 mm care sunt potrivite spațial cu imaginile cinematografice obținute anterior (Figura 33-e2). Secvența CMR cu îmbunătățire întârziată (DE-CMR) s-a dovedit a fi cel mai sensibil test imagistic neinvaziv pentru detectarea IM. Poate descrie cu precizie prezența, localizarea și extinderea IM cu rezoluție spațială mare, indiferent de vârsta infarctului. În modelele animale, s-a demonstrat că DE-CMR demonstrează IM acut și cronic cu o potrivire spațială aproape exactă cu specimenele histopatologice (Figura 33-3). În plus, aceste studii arată că DE-CMR poate distinge între leziunea reversibilă și ireversibilă independent de mișcarea peretelui, vârsta infarctului și starea de reperfuzie.6 Studiile la oameni au arătat că dimensiunea infarctului măsurată prin DE-CMR și prin tomografia cu emisie de pozitroni (vezi capitolul 32) este asociată cu eliberarea de vârf a biomarkerului cardiac (vezi capitolul 7). În comparație cu tomografia

computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), tehnica DE-CMR este semnificativ mai sensibilă pentru detectarea infarctului subendocardic, din care mai mult de 40% sunt ratate cu SPECT (Figura 33-4). Cu parametrii imagistici standard, DE-CMR este capabil să demonstreze infarcte care implică doar o miime din masa totală a VS, care sunt nedetectabile prin tehnici care

FIGURA 33-e1 (A) Imaginile cinematografice cu axa scurtă sunt obținute cu felii de 6 până la 8 mm la intervale de 1 cm contigue de deasupra valvei mitrale până la vârf. Observați contrastul ridicat dintre miocard și fondul de sânge pe aceste imagini cu precesiune liberă în stare de echilibru (SSFP). (B) Vederile cu două, trei și patru camere sunt, de asemenea, obținute ca parte a examinării standard. Un examen cinematografic prin rezonanță magnetică cardiacă standard oferă o evaluare cuprinzătoare a funcției ventriculare stângi regionale și globale și a morfologiei cardiace generale.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

SPECT CMR

Fără infarct infarct

FIGURA 33-4 Vederi pe axa scurtă de la trei câini care au avut infarct subendocardic. Spre deosebire de imaginile cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), rezonanța magnetică cardiacă cu întârziere (CMR) demonstrează cu ușurință regiunile infarctate (săgeți). (Adaptat de la Wagner A, Mahrholdt H, Holly Ta și colab.: IRM cu contrast și tomografie computerizată cu emisie de fotoni de rutină [SPECT] imagistica de perfuzie pentru detectarea infarctelor miocardice subendocardice: un studiu de imagistică. Lancet 361:374-379, 2003.)

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

evaluează perfuzia miocardică sau funcția contractilă. Rezoluția spațială ridicată a DE-CMR a fost utilizată pentru a vizualiza microinfarctele, implicând doar 1 g de țesut, care pot apărea în timpul intervenției coronariene percutanate altfel reușite.

Tehnica DE-CMR a fost validată pe scară largă. Capacitatea sa de a delimita miocardul viabil de cel neviabil se bazează pe distribuția diferențială a contrastului de gadoliniu în țesutul bolnav în comparație cu țesutul normal. Este important de remarcat faptul că toate miocardul - normal, infarctat sau cicatrici - vor demonstra o oarecare îmbunătățire a contrastului. Cu toate acestea, agenții de contrast convenționali cu gadoliniu se localizează în spațiul extracelular deoarece sunt inerți, iar membranele sarcolemale intacte îi împiedică să intre în spațiul intracelular. Miocardul normal, în care miocitele sunt împachetate dens, are astfel un volum de distribuție extracelular limitat (20%) și poate fi considerat ca excluzând agentul de contrast. În cazul necrozei acute (de exemplu, IM acut, miocardită), există ruptura membranei care permite gadoliniului să se difuzeze în miocite. Această difuzie are ca rezultat creșterea concentrației de gadoliniu, relaxarea T1 scurtată și, prin urmare, hiperintensificare. În situația cronică, cicatricea a înlocuit țesutul necrotic, iar spațiul interstițial este extins, ducând la creșterea concentrației de gadoliniu și la hiperintensificare. Atât în situațiile acute, cât și în cele cronice (și în toate etapele

intermediare), miocitele viabile sunt considerate ca excluzând în mod activ gadoliniul. Astfel, mecanismul unificator al hiperenhancementului pare să fie absența miocitelor viabile, mai degrabă decât orice proprietăți inerente care sunt specifice pentru necroza acută, cicatricea colagenă sau alte forme de miocard neviabil (Figura 33-e3).

Secvența standard de imagistică DE este o secvență de eco gradient segmentată puternic ponderată în T1, în care a fost aplicat un impuls de inversare. Pulsul de inversare servește la întoarcerea magnetizării la 180 de grade. Revenirea magnetizării înapoi la valoarea inițială de către zonele care au o concentrație mai mare de gadoliniu (de exemplu, infarcte sau țesut cicatricial) va fi mai rapidă (deoarece au o valoare T1 mai mică) decât cele cu o concentrație mai mică de gadoliniu, cum ar fi miocardul normal. Timpul de după pulsul de inversare la care magnetizarea miocardului normal este la linia de trecere cu zero va avea ca rezultat o suprimare maximă a semnalului de la miocardul normal (se spune că miocardul este „nulat") și va avea ca rezultat o vizibilitate maximă a zonei de infarct (Figura 33-e4). Deoarece magnetizarea regiunilor infarctate, în virtutea conținutului lor de contrast crescut, se va recupera mai rapid deasupra liniei de bază (contrastul va accelera recuperarea înapoi la magnetizarea liniei de bază), infarcturile vor părea a fi strălucitoare pe aceste imagini.

Secvențele DE standard sunt achiziții segmentate, dobândite la fiecare bătăi ale inimii pentru a permite recuperarea magnetizării longitudinale în miocardul normal înainte ca următorul puls de inversare să fie aplicat. De obicei, acestea durează aproximativ 8 până la 12 secunde pentru a fi achiziționate. Pentru pacienții cu aritmie semnificativă sau cu dificultăți de ținere a respirației, imaginile DE cu o singură fotografie care utilizează o citire de recuperare a inversării în stare de echilibru cu precesiune liberă (SSFP) pot oferi date comparabile într-o fracțiune din timpul imagisticii. Aceste imagini au rezoluție spațială și raport contrast-zgomot puțin mai slabe, dar oferă o alternativă satisfăcătoare în aceste circumstanțe.7

Imaginile de recuperare a inversării cu un singur tir DE pot fi obținute și cu un timp de inversare lung (550 până la 600 ms la 1,5 T) și sunt destul de utile în detectarea trombilor.8

În aceste imagini cu un timp de inversare lung, trombii vor apărea întunecați, spre deosebire de miocardul normal și infarctat, care va fi de intensitate medie spre mare a semnalului. Deoarece acestea nu necesită „spălarea" contrastului din miocard, acestea pot fi efectuate la scurt timp după administrarea de contrast, în timp ce se așteaptă întârzierea corespunzătoare pentru imagistica DE-CMR standard (vezi Figura 33-2).

Secvențe opționale

Imagini statice morfologice

În multe cazuri, o privire de ansamblu asupra anatomiei cardiace și a vaselor mari este de dorit și poate fi efectuată rapid utilizând tehnici de sânge întunecat cu o singură injecție și/sau tehnici de sânge strălucitor cu o singură injecție, cum ar fi secvențele turbo spin-echo cu jumătate de achiziție și, respectiv, SSFP. Acestea au ca rezultat un teanc de imagini cu cadru fix și sunt de obicei achiziționate în planurile standard de imagistică ortogonale (axial,

sagital sau coronal). Rapiditatea achiziției este de așa natură încât nu este necesară ținerea respirației. Acestea produc o descriere excelentă a structurii miocardice generale și a relațiilor dintre marile vase (Figura 33-e5).

Imagini ponderate T2

În cazurile în care acuitatea unui infarct este incertă sau în cazurile de suspiciune de miocardită acută, imagistica ponderată în T2 poate fi utilă pentru a demonstra edemul caracteristic în faza acută a acestor tulburări. Aceste secvențe sunt efectuate înainte de administrarea de contrast IV, deoarece prezența contrastului poate complica interpretarea imaginii. Acestea pot fi obținute printr-o secvență de sânge negru cu eco spin rapid de inversare dublă sau triplă sau cu o secvență de sânge luminos SSFP cu pregătire T2. Secvența de sânge strălucitor T2-prep este mult mai rezistentă la artefacte decât secvența de sânge negru. Cu toate acestea, secvența de sânge strălucitor poate fi mai puțin sensibilă pentru detectarea regiunilor cu niveluri mai moderate de edem, în special dacă este limitată la subendocard.9

Imagistica de perfuzie

Din ce în ce mai mult, imagistica de perfuzie CMR de stres și de repaus este utilizată pentru a detecta ischemia la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată, iar studiile multiple au demonstrat o sensibilitate și o specificitate excelente, similare sau depășind cele ale imagisticii SPECT.10-11 Combinată cu delimitarea superioară a infarctului oferită de DE-CMR față de SPECT, nu este surprinzător că acum unele teste de stres CMR de primă linie sunt utilizate în primul rând CMR. Regatul, unde imagistica cardiacă nu este rambursată conform unei structuri „taxă per procedură”. O modificare a examinării standard pentru a include imagistica de perfuzie de stres și repaus este prezentată în Figura 33-e6. Spre deosebire de imagistica cu radionuclizi vasodilatatori în care adenozina este de obicei perfuzată timp de 6 minute (injecție cu trasor la 3 minute), imagistica RM cu perfuzie de stres este efectuată folosind un protocol abreviat de adenozină (~3 minute), deoarece vasodilatația trebuie menținută numai pentru prima trecere inițială prin miocard. Deși reacțiile severe la adenozină sunt rare, un protocol scurt este relevant, deoarece reacțiile moderate care afectează tolerabilitatea pacientului sunt relativ comune.

Alte secvențe opționale

Studiile de debit codificate în funcție de viteză pot fi efectuate dacă este necesar în cazurile de complicare a valvularelor cunoscute sau suspectate.

Miocard normal

Infarct acut

Cicatrice

33

N / A

N / A

N / A

Membrana celulara intacta

Membrană celulară ruptă

Matricea de colagen

FIGURA 33-e3 Volumul de distribuție pentru gadoliniu (Gd) este crescut atât în infarctul acut, cât și în cel cronic. K, potasiu; Na, sodiu. (De la Shah DJ, et al: Myocardial viability. În Edelman RR, editor: Clinical magnetic Resonance Imaging. Ed. a 3-a. Philadelphia, Saunders, 2006, p. 956)

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

280

310

340

370

400

FIGURA 33-e4 Imaginile prezentate sunt dintr-o secvență de cercetare de recuperare a inversării utilizată pentru a determina timpul de inversare adecvat. Achiziția de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată utilizează o secvență de recuperare inversă pentru a accentua distribuția diferențială a agentului de contrast între infarct și miocardul normal prin suprimarea semnalului de la miocardul normal. După un impuls de inversare, recuperarea magnetizării înapoi la valoarea

inițială de către regiunile tisulare (cum ar fi infarctele) care au o concentrație mare de gadoliniu va fi mai rapidă decât cele cu o concentrație mai mică de gadoliniu (cum ar fi miocardul normal). Timpul de după pulsul de inversare la care magnetizarea miocardului normal este la linia de trecere cu zero va avea ca rezultat o suprimare maximă a semnalului de la miocardul normal (se spune că miocardul este „nulat"). În acest moment, regiunile cu concentrație mare de gadoliniu vor avea magnetizare mult peste trecerea cu zero și, prin urmare, vor apărea luminoase ("hiperenhanced"). Pentru a ajuta la alegerea corectă a timpului de inversare, mulți furnizori oferă o secvență de cercetare a timpului de inversare, așa cum se arată aici. Regiunea care devine întunecată pe orice imagine dată atinge „încrucișarea cu zero" sau „punctul nul", unde nu există magnetizare longitudinală netă. Rețineți că în primele imagini (stânga sus) fondul de sânge trece mai întâi prin punctul nul, deoarece are cel mai scurt T1 datorită concentrației sale mari de contrast de gadoliniu. Mai târziu, pe imaginile de 250 și 280 ms, miocardul este în punctul nul. La obținerea imaginilor de îmbunătățire întârziată de înaltă rezoluție, ar fi de preferat un timp de inversare de 280 ms, deoarece există un semnal intramiocardic rezidual subtil pe imaginea de 250 ms. Rețineți și infarctul peretelui inferior (săgeată). Regiunile infarctate, în virtutea concentrației lor crescute de gadoliniu, vor atinge trecerea cu zero mai rapid decât miocardul normal (nulat la 190 ms în acest exemplu) și vor fi luminoase pe imaginile în care miocardul normal este „nulat".

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

FIGURA 33-e6 Cronologie și componente potențiale ale unei examinări multitehnice de rezonanță magnetică cardiacă (CMR), inclusiv imagistica de perfuzie de stres și repaus. Adăugarea imaginilor de stres și odihnă la protocolul standard adaugă doar 5 până la 10 minute de timp de scanare. IM, infarct miocardic; MRA, angiografie prin rezonanță magnetică; SNR, raport semnal-zgomot; 3D, tridimensional; 2D, bidimensional. (Adaptat de la Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ: Cardiovascular magnetic resonance In patients with myocardial infarct: current and emergent applications. J Am Coll Cardiol 55;1-16, 2010.)

patologie. Aceste secvențe pot fi utilizate pentru a cuantifica gradienții de vârf prin valvele stenotice și pentru a măsura fluxul regurgitant.

Tehnicile de cartografiere T1 și T2 sunt din ce în ce mai mult investigate în studiile de infarct și alte tulburări miocardice și pot fi efectuate înainte și/sau după administrarea de contrast IV. Aceste secvențe oferă o evaluare cantitativă a valorilor miocardice regionale T1 și T2 și nu sunt supuse profilurilor de sensibilitate a bobinei de suprafață care pot avea ca rezultat o intensitate variabilă a imaginii pentru diferite regiuni ale inimii. În absența contrastului cu gadoliniu, valorile T1 și T2 sunt crescute în cazul edemului acut legat de necroză și, astfel, aceste secvențe permit descrierea edemului și oferă o metrică care poate fi utilă în scopuri de cuantificare și evaluare în serie. O hartă parametrică a fracției de volum

extracelular poate fi realizată prin combinarea valorilor de cartografiere T1 precontrast ("nativ") și postcontrast (vezi Figura 33-1).12 Fracția de volum extracelular va fi crescută atât în cazul necrozei acute, cât și al cicatricii cronice de colagen.

CONSTATĂRI IMAGINICE TIPICE ÎN INFARCTUL MIOCARDICII

Leziune ischemică acută

Imagini cinematografice

Leziunea ischemică acută a miocardului duce de obicei la disfuncții miocardice, cu reducerea îngroșării peretelui sistolic evidentă pe imaginile cinematografice. O astfel de disfuncție poate apărea chiar și în absența infarctului. Infarctul acut poate duce la umflarea tranzitorie a segmentului afectat, cu semnal crescut adesea evident pe imaginile cinematografice SSFP, reflectând ponderarea parțială T2 a secvențelor SSFP și prezența edemului (Figura 33-5).

Rezonanță magnetică cardiacă întârziată

Leziunea ischemică acută care nu provoacă infarct nu va duce la hiperintensificare. Infarctele acute sunt recunoscute ca zone focale de hiperintensificare subendocardică pe DE-CMR și se pot extinde transmural spre epicard pe o distanță variabilă, în funcție de durata și severitatea ischemiei (vezi Figura 33-5C). Urmează în mod caracteristic un teritoriu vascular. Episoadele ischemice mai severe și de lungă durată vor duce de obicei la o extindere transmurală mai mare a infarctului, deoarece necroza se desfășoară într-un „front de undă" de la subendocard spre epicard. Dacă ischemia este suficient de severă, poate duce la dezvoltarea unei „zone fără reflux", așa cum se evidențiază pe DE-CMR ca un nucleu întunecat, care nu se intensifică în centrul unui infarct extins (vezi Figura 33-5C). Aceste regiuni (vezi secțiunea Caracterizarea infarctului miocardic) sunt corelațiile DE-CMR ale leziunii microvasculare dintr-o leziune ischemică suficient de gravă încât să provoace leziuni endoteliale în miezul infarctului.13 DE cauzată de IM este astfel recunoscută ca zonă de hiperintensificare subendocardică sau transmurală (perfuzie teritorială-avasculară care urmează perfuziei33-fig.7).

Imagistica/Mapping nativ T2 și T1

În cazul leziunii miocardice acute, semnalul crescut poate fi observat în zonele de infarct, reflectând prezența edemului și valorile crescute ale T2 tisulare (vezi figura

33-5D). S-a raportat, de asemenea, că întreaga regiune miocardică care devine ischemică după ocluzia arterei coronare alimentare – așa-numita „zonă cu risc" – poate fi percepută ca o regiune edematoasă pe imaginile ponderate T2 și hărțile T2. Această metodă a strâns mult interes, deoarece în combinație cu DE-CMR, care delimitează regiunea infarctată, ar putea

reprezenta o abordare pentru identificarea neinvazivă a miocardului „salvat”.14 Cu toate acestea, există o incertitudine rămasă în ceea ce privește capacitatea imagistică T2 și/sau a hărților T2 de a descrie zona cu risc și, prin urmare, această problemă va arăta de asemenea controversată în cazul pacienților cu MI15, fără contrast T1 obținut. Valori T1, indicând prezența edemului în zonele de infarct acut.12

Leziuni ischemice cronice

Imagini cinematografice

Leziunea ischemică cronică poate duce la afectarea funcției, cu hipokinezie regională sau globală sau chiar akinezie. Subțierea pereților poate apărea și în segmentele afectate, care poate fi cauzată de un infarct anterior, dar poate fi observată și cu „hibernare”, o formă potențial reversibilă de disfuncție. Imagistica cinematografică (fără stimulare cu dobutamina) nu poate diferenția aceste posibilități (Figura 33-6).

RCA LCX LAD

FIGURA 33-e7 Imagini de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată care arată infarcte (regiuni luminoase) în artera coronară dreaptă (RCA), circumflexa stângă (LCX) și teritoriile descendente anterioare stângi (LAD). Rețineți că toate zonele de hiperintensificare implică subendocardul și sunt în concordanță cu teritoriile de perfuzie vasculară.

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

IV

Complicații în spital și evaluare

Diastole Sistole DE-CMR

FIGURA 33-6 Imagini la 3 luni mai târziu de la pacientul prezentat în Figura 33-5. Pereții inferiori și inferolaterali (săgeți albe) prezintă subțierea în diastolă și nicio îngroșare semnificativă în sistolă. Imaginea de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată (DE-CMR) arată îmbunătățirea transmurală a peretelui inferior (săgețile negre). Rețineți că absența zonei fără reflux văzută anterior, evidentă pe imaginile de fază acută.

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Rezonanță magnetică cardiacă întârziată

Similar cu infarctele acute, infarctele cronice se vor hiperintensifica, în timp ce zonele de hibernare nu, permițând diferențierea lor, așa cum se discută în detaliu mai târziu în capitol.

Imagistica/Mapping nativ T2 și T1

Infarctele cronice (>3 până la 6 luni) fără edem nu vor prezenta semnal ponderat T2 crescut sau valori crescute ale T2, permițând potențial distincția de un IM acut, o distincție care adesea nu este posibilă doar cu DE-CMR (Figura 33-e8). Recent, unele studii sugerează că valorile native ale T1 sunt crescute în cadrul infarctului cronic și ar putea fi utilizate pentru a identifica IM cronic; cu toate acestea, poate exista o suprapunere semnificativă cu valorile normale.

Raportare clinică

Pentru raportarea clinică generală, folosim modelul cu 17 segmente recomandat de Asociația Americană a Inimii. Acest model împarte nivelurile bazale și medii în șase segmente fiecare, un nivel apical în patru segmente și vârful adevărat într-un singur segment (Figura 33-e9). Pentru fiecare segment, funcția sistolica VS este gradată vizual folosind o scară de cinci puncte, variind de la îngroșarea normală a peretelui până la subțierea sistolice și diskinezia. Fracția de ejecție VS (LVEF) este de asemenea furnizată și estimată din inspecția vizuală a tuturor vederilor pe axa scurtă și lungă. Ocazional, FEVS este măsurată cantitativ prin planimetrie; cum ar fi la pacienții care urmează chimioterapie cu agenți potențial cardiotoxici. Imaginile DE sunt, de asemenea, interpretate folosind o scară de cinci puncte. Pentru fiecare segment, întinderea transmurală medie a țesutului hiperintensificat este gradată vizual. Exemple de segmente miocardice cu diferite extinderi transmurale de hiperintensificare sunt prezentate în Figura 33-e10. Este important ca imaginile DE să fie interpretate cu imaginile cinema imediat adiacente. Imaginile cinematografice pot oferi o referință a grosimii peretelui diastolic al fiecărei regiuni. Utilizarea imaginii cinematografice în acest mod va fi utilă dacă imagistica DE este efectuată înainte de a exista o eliminare semnificativă a contrastului din cavitatea VS și există dificultăți în diferențierea semnalului luminos din cavitatea VS de miocardul hiperintensificat, așa cum se vede în Figura 33-e11.

APLICAȚII ALE REZONAȚEI MAGNETICE CARDIACĂ ÎN INFARCTUL DE MIOCARD

Diagnosticul infarctului miocardic

Din cauza timpului tardiv, pacienții cu IM pot prezenta anomalii electrocardiografice (ECG) fără creșterea biomarkerului diagnostic (vezi capitolul 6). Mai mult, anomaliile de mișcare a peretelui la imagistica cardiacă pot să nu apară decât dacă regiunea infarctată depășește 20% până la 50% din grosimea peretelui miocardic. În mod similar, defectele scintigrafice pot să nu fie evidente până când mai mult de 10 g de țesut nu sunt infarcte. Astfel, deoarece este necesar un prag considerabil de deteriorare, ecocardiografia sau SPECT pot rata IM, în special atunci când este mic sau subendocardic. Anomalii de mișcare a peretelui pot apărea și în alte entități decât MI, cum ar fi cardiomiopatia Takotsubo, care indică o lipsă de specificitate. În aceste cazuri, în care diagnosticul de IM este dificil, DE-CMR se poate dovedi util. Performanța DE-CMR pentru detectarea IM a fost testată într-un studiu internațional multicentric.16 În acel studiu au fost scanați 282 de pacienți cu infarct miocardic acut și 284 cronic, folosind scanere și secvențe disponibile comercial de la o varietate de producători diferiți, în 26 de centre din Statele Unite, Europa și America de Sud. Sensibilitatea DE-CMR a crescut odată cu creșterea dozei de gadoliniu, ajungând la 99%, respectiv 94% în IM acut și, respectiv, cronic, cu doza de 0,3 mmol/kg. În plus, cu doze de 0,2 mmol/kg sau mai mari, atunci când a fost identificat infarctul miocardic, locația hiperenhancementului se potrivea cu teritoriul de perfuzie al arterei legate de infarct la mai mult de 97% dintre pacienți. Trebuie subliniat faptul că studiul a demonstrat o sensibilitate ridicată pentru detectarea infarctului miocardic cronic, deși acestea sunt adesea mai dificil de detectat decât a infarctului miocardic acut, deoarece poate apărea o contracție substanțială a infarctului în timpul vindecării.

Detectarea infarctului miocardic nerecunoscut

Datorită sensibilității sale ridicate, DE-CMR a fost utilizat în studiile populaționale pentru a evalua prevalența IM nerecunoscut. La pacienții cărora li s-a efectuat RMC indicată clinic, Kwong și colegii săi au demonstrat că prevalența IM nerecunoscut prin DE-CMR a fost cu 76% mai mare decât după criteriile ECG.17 Într-o cohortă de cercetare cu suspectare coronariană

FIGURA 33-e8 (A) Imaginile de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată demonstrează un infarct subendocardic (săgețile negre) al peretelui lateral. (B) Imaginea ponderată T2 la aceeași locație a secțiunii nu prezintă semnal ridicat în peretele lateral, ceea ce indică absența edemului la acest pacient cu un infarct vechi de 6 luni. Imaginile ponderate T2 pot fi utile pentru a face distincția între infarctele acute, care prezintă de obicei edem (în special dacă infarctul este mare) și infarctele cronice care nu vor prezenta edem.

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Bazal

1

la mijloc

Apical

Apex

17

Mișcarea peretelui cinematografic:

0 = Normal/hipercinetic

= Hipokinezie ușoară/moderată

= Hipokinezie severă

= Acinetic

= Discinetic

Hiperintensificare întârziată:

0 = Nici unul

= 1-25%

= 26-50%

= 51-75%

= 76-100%

FIGURA 33-e9 Interpretarea vizuală a imaginii cinematografice și a îmbunătățirii întârziate este realizată folosind modelul cu 17 segmente al Asociației Americane de Inimă.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

Stânga: 25-50% HE 76-100% HE

Dreapta: 51-75% HE

FIGURA 33-e10 Imagini tipice de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată care arată segmente miocardice (linii albe întrerupte) cu diferite grade de

hiperintensificare. EL, Hyperenhancement. (De la Kim RJ, Shah DJ, Judd RM: How we perform delayed enhancement imaging. J Cardiovasc Magn Reson 5:505-514, 2003.)

Întârziat Întârziat

Îmbunătățirea cadrului cinematografic

(înainte de gadoliniu) (2 minute după gadoliniu) (20 de minute după gadoliniu)

FIGURA 33-e11 Vedere pe axa scurtă a unui pacient cu infarct miocardic al peretelui anterior. Cadrul static diastolic dintr-o serie de cinema este comparat cu imaginile de îmbunătățire întârziată obținute devreme și târziu după administrarea de gadoliniu. Rețineți că este dificil de diferențiat cavitatea ventriculară stângă strălucitoare de infarctul subendocardic în imaginea de îmbunătățire întârziată timpurie (2 minute). Cadrul cinematografic, arătând grosimea peretelui diastolic al peretelui anterior, oferă dovezi că există o hiperintensificare subendocardică în peretele anterior, care este greu de văzut pe imaginea de intensificare întârziată precoce. Imaginea de

rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată (20 de minute) confirmă faptul că există o hiperintensificare subendocardică în peretele anterior. (De la Kim RJ, Shah DJ, Judd RM: How we perform delayed enhancement imaging. J Cardiovasc Magn Reson 5:505-514, 2003.)

boală arterială (CAD), dar care nu a avut antecedente de IM, Kim și colegii au observat că prevalența IM nerecunoscut a fost cu 313% mai mare decât cea găsită de ECG. S-a estimat că 190.000 de pacienți din Statele Unite și, probabil, până la 300.000 din Europa suferă anual de un IM nerecunoscut. Deoarece aceste estimări reflectă numai pacienții identificați prin ECG, studiile DE-CMR sugerează că incidența reală poate fi de trei ori mai mare.

S-ar putea presupune că IM nerecunoscute de criteriile standard sunt probabil mici și de semnificație incertă. Cu toate acestea, în raportul lui Kwong, prezența unui IM nerecunoscut detectat de DE-CMR a fost asociată cu un risc mai mare de șase ori mai mare de evenimente cardiace adverse majore în comparație cu absența unui astfel de IM. Este important că informațiile din DE-CMR au fost un predictor mai puternic al rezultatului decât factorii de risc clinici standard și chiar datele de cateterism.17 În mod similar, studiul lui Kim și colegii a raportat că prezența IM nerecunoscut de către DE-CMR a prezis un risc de 11 ori mai mare de mortalitate de orice cauză decât cei fără IM.

Utilizare în infarctul miocardic fără supradenivelare

La mulți pacienți cu NSTEMI, artera vinovată poate să nu fie evidentă din angiografia cu raze X, mai ales dacă a intervenit dizolvarea cheagurilor; artera afectată este un vas ramificat care este obturat la origine sau există o boală multivasală. Rata globală în care artera legată de infarct nu poate fi identificată în cadrul NSTEMI este de până la 50% în unele studii. În acest context, performanța CMR va permite adesea o localizare definitivă a arterei legate de infarct (Figura 33-7).

Discriminarea leziunilor miocardice altele decât infarctul

Multe entități, altele decât MI, pot provoca sindroame dureroase toracice acute însoțite de creșterea biomarkerilor cardiaci, în special testele sensibile pentru troponină (vezi capitolul 7). Mai multe studii au evaluat rolul CMR la pacienții cu dureri toracice, troponine crescute și artere coronare neobstructive. În acest cadru clinic, s-a raportat că DE-CMR oferă un nou diagnostic la până la 65% dintre pacienți, miocardita fiind cea mai frecventă cauză identificabilă (60%).20 În mod similar, într-un studiu amplu al pacienților cu IM cu supradenivelarea ST (STEMI) cărora li s-a efectuat angiografie coronariană s-a raportat că 14% nu aveau arteră vinovată detectată și 5% nu aveau CAD semnificativ. În grupul fără o arteră vinovată clară, CMR a stabilit că cele mai frecvente diagnostice au fost miocardita (31%), cardiomiopatia Takotsubo (31%) și STEMI fără leziune angiografică (28%)21 (vezi capitolul 6).

Similar cu troponina, detectarea leziunii prin DE-CMR este specifică pentru leziunile miocardice ireversibile, dar nu este specifică pentru MI. Un avantaj potențial al DE-CMR este că modelul de hiperintensificare, mai degrabă decât prezența sau extinderea pur și simplu, poate oferi informații importante cu privire la cauza leziunilor miocardice. În acest scop, conceptul că mionecroza ischemică se desfășoară ca un front de undă de la subendocard la epicard cu creșterea timpului de ocluzie coronariană este crucial. În mod corespunzător, modelele de hiperintensificare care economisesc subendocardul și sunt limitate la porțiunea medie sau epicardică a peretelui VS sunt invariabil de origine nonischemică, deoarece afectarea în cadrul CAD implică aproape întotdeauna subendocardul. Mai mult decât atât, anumite tulburări nonischemice, cum ar fi miocardita, au modele de hiperintensificare caracteristice care sugerează diagnostice specifice și a fost propusă o abordare sistematică a interpretării imaginilor DE-CMR la pacienții cu cardiomiopatie.22 Figura 33-e12 prezintă exemple reprezentative despre modul în care DE-CMR poate fi util clinic la trei pacienți care prezintă confort, supradenivelare și discomfort toracic, creșterea ST și ST. La toate trei, diagnosticul inițial a fost STEMI, dar CAD nesemnificativă a fost găsită la coronarografia. DE-CMR a fost efectuat pentru că diagnosticul era incert și, în fiecare caz, a oferit informații pentru clarificarea diagnosticului. Figura 33-e13 prezintă un algoritm care demonstrează posibilele utilizări ale CMR în cazurile de suspiciune de STEMI.

Caracterizarea infarctului miocardic

DE-CMR poate permite, de asemenea, evaluarea gradațiilor leziunilor în cadrul MI acut. În loc să identifice pur și simplu o regiune a infarctului acut ca fiind neviabilă, DE-CMR poate distinge infarctele acute cu numai miocite necrotice de infarctele acute cu miocite necrotice și microvasculatură deteriorată. Prezența unei zone centrale întunecate, care nu se intensifică, conținută într-o zonă de hiperintensificare pe DE-CMR este denumită zonă fără reflux și reprezintă o zonă de difuzie semnificativ întârziată a contrastului în miezul central a ceea ce este de obicei un infarct extins (vezi Figura 33-5C). Aceste regiuni reprezintă miocard cu perfuzie compromisă la nivel de țesut chiar și după ce a fost restabilită permeabilitatea arterei coronare epicardice. Ele sunt de obicei observate în cadrul infarctelor transmurale și sunt fenomene tranzitorii, deoarece de obicei nu sunt vizualizate după 4 până la 6 săptămâni. În cadrul unei examinări date, acestea sunt, de asemenea, fenomene tranzitorii, deoarece după administrarea contrastului, extinderea spațială este mai mare în momente anterioare și poate dispărea pe măsură ce contrastul difuzează în zona leziunii în timp (Figura 33-e14). Prezența obstrucției microvasculare a fost asociată cu rezultate mai proaste, inclusiv remodelare ventriculară adversă, aritmii ventriculare și evenimente cardiace adverse majore (vezi capitolul 24 și capitolul 36).23 Ocazional, apar circumstanțe în care pacientul poate avea mai mult de un infarct, iar acuitatea fiecăruia este incertă. După cum s-a menționat anterior, imagistica DE va demonstra o hiperintensificare atât în IM acut, cât și în cronic și, prin urmare, prin ea însăși nu poate face distincția între aceste posibilități. Cu toate acestea, prezența obstrucției microvasculare indică un IM acut, iar constatările suplimentare care sugerează că o zonă de hiperintensificare este probabil acută includ creșterea grosimii peretelui focal la imagistica cinematografică și prezența edemului la imagistica ponderată T2. Absența tuturor celor trei caracteristici este sugestivă,

dar nu specifică pentru un IM cronic, deoarece în cadrul unui IM acut aceste caracteristici pot fi absente și dacă infarctul este mic și subendocardic.

Imagistica complicațiilor acute ale infarctului miocardic

Infarctul miocardic ventricular drept

La pacienții cu IM acut inferior, s-a demonstrat că, chiar și atunci când examenul fizic, ECG cu derivații precordiale drepte și ecocardiografia sunt negative, DE-CMR ar putea

FIGURA 33-e12 Imagini tipice de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată de la trei pacienți cu disconfort toracic, supradenivelare a segmentului ST, troponine pozitive și artere coronare normale la angiografie. (A) Este prezentă hiperintensificarea epicardică liniară (săgeți galbene) și indică miocardită. (B) Imagini cinematografice și de îmbunătățire întârziată ale unui pacient cu stres emoțional brusc și balonare apicală; absența hiperenhancementului este în concordanță cu cardiomiopatia Takotsubo. (C) Hiperintensificarea focală, dar transmurală (săgeată roșie) care implică apexul lateral este prezentă și indică infarctul miocardic din cauza ocluziei temporare a unei mici ramuri diagonale de pe artera coronară descendentă anterioară distală stângă. Imaginea de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată cu un timp de inversare lung (600 ms) arată un tromb (cap galben) în apendicele atriului stâng, sugerând că un embol a dus la infarct miocardic.

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

Complicații în spital și evaluare

Identificată leziunea vinovată

MI confirmat

Avortat MI MI,

Embolii coronarieni

Liza trombului
Ocluzia ramurilor laterale ratată

Embolii pulmonari

LVH
LBBB
Sindromul Brugada

Utilitate/constatări potențiale CMR

FIGURA 33-e13 Pacienții cu suspiciune de infarct miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) sunt adesea supuși angiografiei coronariene precoce. Atunci când o leziune vinovată este identificată cu o creștere adecvată a troponinelor, atunci MI este confirmată. O leziune izolată, parțial recanalizată, fără creșterea ulterioară a troponinei indică un IM avortat. În această situație, rezonanța magnetică cardiacă (CMR) nu va arăta un IM, dar pot fi observate asomare și/sau edem miocardic. Dacă boala multivasală difuză este observată împreună cu leziuni potențiale vinovate multiple și troponinele sunt crescute, CMR poate ajuta la identificarea arterei legate de infarct, arătând localizarea necrozei acute și a edemului asociat. Dacă boala coronariană (CAD) este prezentă, dar o leziune vinovată nu este identificată și troponinele nu sunt crescute, prezența unui IM cronic prin CMR indică diagnosticul de IM cronic cu supradenivelare persistentă a segmentului ST. Dacă CMR nu detectează IM, dar este prezent asomarea și/sau edemul, se sugerează un IM avortat. Creșterea troponinei în absența aparentă a CAD poate apărea într-un număr de situații, inclusiv miocardită, cardiomiopatie Takotsubo, embolii coronarieni, liza trombului, ocluzia ocluziei ramurilor laterale ostiale sau embolia pulmonară. Diverse constatări CMR pot indica un diagnostic specific. Dacă CAD este absentă și troponinele nu sunt crescute, CMR poate fi utilă în identificarea patologiei pericardice sau în excluderea patologiei cardiace acute. CM, Cardiomiopatie; DE, îmbunătățire întârziată; Dz, boala; HE, hiperintensificare; IRA, artera legată de

infarct; LBBB, bloc de ramură stângă; LVH, hipertrofie ventriculară stângă; RV, ventricular drept; T2W, ponderat T2. (Adaptat de la Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ: Rezonanța magnetică cardiovasculară la pacienții cu infarct miocardic: aplicații curente și emergente. J Am Coll Cardiol 55:1-16, 2010.)

FIGURA 33-e14 Imaginile secvenţiale de rezonanţă magnetică cardiacă cu amplificare întârziată demonstrează o zonă fără reflux într-un infarct anterior, manifestată ca o regiune întunecată înconjurată de miocard cu hiperintensificare. Etichetele se referă la timpul după administrarea de gadoliniu. Rețineți că zona fără reflux se umple și devine mai mică în timp. (De la Higgins Cb, de Roos A, editori: Cardiovascular MRI and MRA. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.)

Complicații în spital și evaluare

FIGURA 33-7 Imagini de la un pacient cu infarct miocardic fără supradenivelare ST. Angiografia coronariană diagnostică inițială a fost interpretată ca fiind negativă (imaginile A și B sunt cadre fixe selectate), iar pacientul a fost îndrumat pentru imagistica prin rezonanță cardiacă. (C și D) Imaginile de rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată arată un focar de hiperintensificare în peretele inferolateral (săgeți roșii), în concordanță cu un infarct miocardic pe teritoriul circumflex. La revizuirea angiogramei (E, care este o imagine mărită din seria prezentată în A), se observă o ocluzie subtilă a unei mici ramuri marginale obtuse (săgeată galbenă în E).

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

detectează implicarea ventriculului drept (VD) la aproape 25% dintre pacienți (vezi capitolul 26). DE-CMR prezintă de obicei un IM extins al peretelui VS inferior cu extensie pentru a implica peretele inferior VD și o porțiune variabilă a peretelui liber VD (Figura 33-e15).24

Ruptură cardiacă

Puțini pacienți vin la imagistică, iar cei care o fac au adesea rupturi conținute, dar cine MR poate demonstra pierderea focală a contractilității în segmentul afectat și prezența lichidului intrapericardic și a produselor sanguine. DE-CMR demonstrează infarctul cauzal ca o zonă de intensificare transmurală (vezi capitolul 26).

Defecte septului interventricular

Deși de obicei evaluată în mod adecvat prin eco, RM poate demonstra defectul septal, fluxul transseptal și IM subiacent (Figura 33-e16) (vezi capitolul 26). Important, RM poate măsura, de asemenea, în mod neinvaziv, raportul fluxului pulmonar și sistemic (Qp/Qs), un parametru care poate fi util în imagistica de urmărire a defectelor mai mici sau la cei tratați cu dispozitive de ocluzie septală.

Pericardită/Efuziune pericardică

Până la 31% dintre pacienții cu STEMI acut au dovezi de inflamație pericardică la CMR, manifestată prin revărsate pericardice sau amplificare anormală pe DE-CMR (vezi capitolul 26).25 Efuziunile sunt ușor de recunoscut ca lichid cu semnal ridicat în spațiul pericardic și sunt ușor descrise cu cine MR. Hemoragia complicată este de obicei identificabilă datorită complexității crescute a lichidului pericardic (Figura 33-e17). Îngroșarea pericardului poate fi de asemenea vizibilă. Imagistica post-contrast poate fi utilă în evaluarea prezenței intensificării, semnificând pericardita inflamatorie și diferențierea acesteia de îngroșarea fibroasă cronică, care adesea nu crește.

FIGURA 33-e15 Infarct din teritoriul arterei coronare drepte cu hiperintensificarea peretelui ventricular inferior stâng (săgeată roșie), cu infarct ventricular drept asociat, implicând pereții inferior și liber (săgeți galbene).

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

FIGURA 33-e16 Defect de sept ventricular post-infarct notat pe (A) imagini cu patru camere și (B) cu axa scurtă (săgeți roșii). (C) Magnitudinea și (D) imaginile de fază dintr-un studiu de flux în plan arată șuntul de la stânga la dreapta prin defect (săgeți

galbene). Studiile de flux prin plan prin aorta proximală și artera pulmonară au arătat un șunt semnificativ (raportul Qp/Qs de 2,5/1; neprezentat).

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Complicații în spital și evaluare

FIGURA 33-e17 (A) O imagine cinematografică cu axa scurtă demonstrează o efuziune simplă (săgeată galbenă] de-a lungul marginilor inimii. (B) O vedere cu trei camere a unui pacient diferit arată o efuziune complexă de-a lungul marginii anterioare a inimii (săgeți roșii) la acest pacient cu o disecție subtilă (săgeata neagră] a rădăcinii diferențiale aortice complexe. (săgeți albe].

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica complicațiilor cronice ale infarctului miocardic

Tromb

DE-CMR este cea mai sensibilă tehnică imagistică pentru detectarea trombului VS și prelevează aproximativ de două ori mai mulți trombi ventriculari decât cine CMR și ecocardiografia transtoracică (vezi capitolul 26). Din punct de vedere clinic, se observă frecvent că trombii ventriculari sunt găsiți aderenți la locurile infarctului anterior, unde anomaliile de mișcare a peretelui și posibil denudarea endoteliului produsă de infarctul anterior duc la un nidus pentru formarea trombului. Ultimul mecanism este sugerat deoarece datele CMR demonstrează că pacienții cu cardiomiopatie ischemică au un risc de aproximativ cinci ori mai mare în comparație cu cei cu disfuncție sistolica nonischemică de amploare similară, iar prezența unor regiuni cu mai mult de 50% infarct transmural pare a fi un factor de risc suplimentar pentru dezvoltarea trombului (Figura 33-8, deseori, în special, nu sunt observate trombi). anevrisme ventriculare (vezi figurile 33-8C și 8D).

Trombul este recunoscut în imagistica cinematografică atunci când se prezintă ca un defect de umplere intracavitară care este vizibil din trabeculațiile adiacente și mușchii papilari. Cu toate acestea, recunoașterea trombului mural poate fi destul de dificilă pe imaginile cinematografice fără contrast și probabil reprezintă sensibilitatea mai scăzută (40%) a CMR cinematografică în comparație cu CMR îmbunătățită cu contrast.

Capacitatea DE-CMR de a identifica trombul pe baza caracteristicilor țesuturilor, mai degrabă decât doar aspectul anatomic, explică probabil performanța sa îmbunătățită în comparație cu cine CMR sau ecocardiografia. Principiul de bază este că trombii sunt avasculari și, în esență, nu au captarea de gadoliniu. Astfel, trombul poate fi identificat ca un defect neamplificator, înconjurat de sânge ventricular luminos și miocard cu contrast. Diferențele de intensitate a imaginii dintre miocardul normal și trombus pot fi accentuate prin utilizarea unei secvențe DE-CMR în care timpul de inversare este crescut la țesutul avascular nul, cum ar fi trombul (500 până la 600 ms).8 Cu imagistica cu timp de inversare

lung, regiunile cu captare a contrastului, cum ar fi miocardul viabil, crește intensitatea imaginii, în timp ce trombusul apare în mod deosebit și se îmbunătățește în mod deosebit negru. de tromb mural (vezi figurile 33-8C și 33-8D). Această variație de recuperare de lungă durată a DE-CMR poate fi obținută folosind o secvență SSFP de recuperare inversă cu o singură injecție în mai multe planuri pentru a detecta rapid trombus, chiar și la pacienții cu aritmii sau care nu cooperează.

Anevrisme ventriculare

S-a observat că anumite caracteristici imagistice oferă diferențiere în cele mai multe cazuri între anevrismele adevărate (miocard subțire intact) și anevrismele false (ruptură conținută) (vezi figurile 33-8C și 33-8D) (vezi capitolul 26). Se spune că anevrismele adevărate au un gât larg, care este similar în diametru cu baza anevrismului, în timp ce anevrismele false, care reprezintă o ruptură limitată, au de obicei un gât îngust cu o bază largă (Figura 33-e18). În cele din urmă, însă, distincția reală dintre cele două este prezența miocardului rezidual care formează limita leziunii în cazul unui anevrism adevărat sau lipsa acestuia într-un anevrism fals. Vizualizarea peretelui anevrismului ca separat și distinct de pericard este de obicei posibilă cu imagistica cinematografică RM. În schimb, dacă

pericardul pare să constituie limita anevrismului fără miocard rezidual, leziunea ar trebui considerată un anevrism fals. Imagistica DE este, de asemenea, utilă, deoarece amplificarea pericardică a fost descrisă ca apare frecvent în anevrismele false, cu o incidență mai mică în anevrismele adevărate. Ambele pot avea asociat tromb mural.

PREVIZIAREA RECUPERĂRII FUNCȚIONALE ȘI A REZULTATELOR

Prezicerea recuperării ventriculare stângi

În cazul IM acut, s-a demonstrat că restabilirea promptă a fluxului sanguin coronarian are ca rezultat salvarea miocardului viabil, îmbunătățirea FEVS și îmbunătățirea pe termen lung a supraviețuirii (vezi capitolul 13). Cu toate acestea, devreme după reperfuzia coronariană reușită, disfuncția miocardică poate persista și este important să se distingă dacă este cauzată de necroză miocardică sau de asomare (vezi capitolul 24). În cazul IM acut, extinderea transmurală a infarctului (TEI) măsurată pe DE-CMR a fost demonstrată de studii multiple a fi foarte predictivă pentru îmbunătățirea ulterioară a mișcării peretelui (Figura 33-e19). Adică, cu cât este mai mare TEI într-un anumit segment, cu atât este mai mică probabilitatea de recuperare a funcției.

Într-un studiu reprezentativ, aproape 80% dintre segmentele fără infarct au prezentat îmbunătățiri, în timp ce doar 5% dintre segmentele cu TEI mai mare de 75% au prezentat îmbunătățiri. Zonele de TEI intermediare au demonstrat niveluri intermediare de recuperare. Pe lângă predicția funcțională segmentară

FIGURA 33-e18 Imagini de la un pacient cu anevrism fals al peretelui anterolateral de la bază. Imaginile cinematografice pe axa lungă (A) și pe axa scurtă (B) sunt comparate cu imaginile potrivite (C și D). Observați deschiderea îngustă a

anevrismului fals în comparație cu baza acestuia, reflectând natura sa ca o ruptură limitată a miocardului. Într-un anevrism fals, marginea de reținere a anevrismului este pericardul. Observați și regiunea întunecată de-a lungul marginii leziunii în (C) și (D), reprezentând un tromb mural (săgeți). Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

Toate disfuncționale moderate la

Segmente Segmente diskinetice

FIGURA 33-e19 Rezultatele analizei segmentare a pacienților cu infarct miocardic acut. Dintre toate segmentele disfuncționale ale scanărilor efectuate în situația acută,

probabilitatea de îmbunătățire a funcției contractile a scăzut odată cu creșterea extinderii transmurale a infarctului (TEI). Numerele de deasupra fiecărei coloane se referă la numărul de segmente. (Adaptat de la Choi KM, et al: Transmural extent of acute myocardial infarct predicts long-term improvement in contractile function. Circulation 104:1101-1107, 2001.)

IV

Complicații în spital și evaluare

Segmente cu Achinezie sau Dischinezie

Toate segmentele disfuncționale

Segmente cu hipokinezie severă, akinezie sau diskinezie

Extinderea transmurală a infarctului (%)

FIGURA 33-9 Probabilitatea refacerii mișcării peretelui după revascularizare este invers legată de extinderea transmurală a infarctului (hiperenhancement) la imagistica de intensificare întârziată, chiar și în segmentele sever hipocinetice, akinetice sau diskinetice. (De la Kim RJ, et al: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med 343:1445-1453, 2000.)

de recuperare, DE-CMR a prezis și îmbunătățirea funcției globale. Pe baza de pacient, numărul total de segmente care au fost disfuncționale, dar viabile (<25% TEI) a fost direct legat de o modificare a FEVS. Mai multe alte studii au confirmat ulterior că amploarea transmurală a îmbunătățirii DE-CMR prezice îmbunătățirea funcțională după IM.

Prezicerea impactului revascularizării

La pacienții care au disfuncție miocardică severă după infarct miocardic și sunt incomplet revascularizați sau nu sunt încă revascularizați, o întrebare clinică comună se concentrează pe dacă trebuie continuat revascularizarea coronariană. În acest context, îmbunătățirea FEVS după revascularizare va îmbunătăți probabil simptomele și rezultatul, dar o astfel de recuperare necesită un miocard viabil. Mai multe studii au demonstrat că în rândul pacienților cu CAD cronică, probabilitatea de îmbunătățire funcțională este invers legată într-un mod progresiv, treptat, de TEI așa cum este descris de DE-CMR. Adică, cu cât este mai mare TEI, cu atât este mai mică probabilitatea de recuperare a mișcării peretelui în orice segment dat. Alternativ, intensificarea minimă sau deloc este asociată cu o probabilitate mare de ameliorare după revascularizare (Figura 33-9). Această observație este adevărată chiar și în segmentele care sunt acinetice sau discinetice înainte de revascularizare.

Atunci când interpretăm informațiile pe care DE-CMR le poate furniza în acest cadru, este important să profităm de rezoluția spațială mare pe care o oferă; DE-CMR permite vizualizarea întinderii transmurale a viabilității și/sau infarctului și, astfel, schimbă evaluarea viabilității de la o caracterizare binară „da/nu” la cea a unui continuum, care reflectă mai bine realitatea. Această capacitate de a grada viabilitatea miocardică de-a lungul unui continuum este unul dintre marile puncte forte ale DE-CMR. Ca atare, utilizarea unei singure valori limită pe care să se bazeze predicțiile de îmbunătățire funcțională nu ar avea o bază fiziologică și ar fi suboptimă.

Alte aspecte ale evaluării viabilității

Imagistica DE oferă o rezoluție spațială semnificativ mai bună decât modalitatea concurentă de imagistica SPECT. Cu toate acestea, chiar dacă imagistica SPECT ar avea o rezoluție spațială similară, DE-CMR ar avea totuși un avantaj semnificativ prin faptul că permite evaluarea cantității de viabilitate și a cantității de infarct simultan. Această proprietate a DE-CMR este deosebit de importantă în diferențierea miocardului care poate hibernează de miocardul care este subțiat semnificativ ca urmare a unei cicatrici extinse. Ca exemplu al acestui principiu, luați în considerare evaluarea unui pacient cu o regiune de miocard disfuncțional subțire (<5,5 mm în diastolă) (Figura 33-e20). Predarea ecoului clasic ar deduce că astfel de zone reflectă invariabil infarctul transmural, iar imagistica de perfuzie nucleară ar indica faptul că astfel de zone sunt neviabile, pur și simplu pe baza reducerii semnificative a numărului în zona subțiată în raport cu miocardul îndepărtat, normal. Cu toate acestea, CMR oferă dovezi că această afirmaţie nu este întotdeauna cazul. Shah și colegii săi au descoperit că 19% dintr-un grup de 1055 de pacienți cărora li s-a efectuat RMC au avut subțierea peretelui regional (<5,5 mm) care a implicat o medie de 34% din LV27 Din acele regiuni cu subțiere, 18% s-au dovedit a avea o sarcină limitată a cicatricilor (definită ca <50% pacienții cu hiperîmbunătățire a revascularizării, care au demonstrat o astfel de îmbunătățire semnificativă a funcției revasculare). (Figura 33-10). De asemenea, a fost de remarcat faptul că, în regiunile cu încărcare limitată a cicatricilor, a existat o remodelare inversă substanțială a peretelui miocardic și dispariția regiunilor subțiate, deoarece grosimea peretelui diastolic a crescut de la o medie de 4,4 mm la o medie de 7,5 mm (vezi Figura 33-10). Prin urmare, apare pentru un dat

FIGURA 33-e20 Imaginile cinematografice cu două camere diastolice (A) și sistolice (B) demonstrează o subțiere extinsă a peretelui anterior în repaus, cu diskinezie în sistolă (săgeți roșii). Peretele anterior măsoară <5 mm. (C) Rezonanța magnetică cardiacă cu îmbunătățire întârziată nu prezintă nicio hiperintensificare, indicând viabilitatea peretelui anterior. (D) Scanarea perfuziei în repaus arată o zonă de absorbție redusă a contrastului (săgeata galbenă}, indicând o perfuzie diminuată a peretelui anterior în repaus. (E) Imaginile cinematografice cu două camere diastolice și (F) sistolice la 3 luni după revascularizare demonstrează o grosime îmbunătățită a peretelui diastolic (8,5 mm) și o îmbunătățire marcată a peretelui sistolic, ca prognoză de îngroșare a peretelui magnetic al săgeții cardiace. imagistica prin rezonanță.

Pentru o prezentare suplimentară a acestei imagini, faceți clic aici.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă după infarctul miocardic

FIGURA 33-10 La pacienţii cu subţierea regională a peretelui ventricular stâng şi akineză, se poate observa o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei contractile postrevascularizare. Cu toate acestea, funcția contractilă (de exemplu, îngroșarea peretelui sistolic) s-a îmbunătățit numai la cei cu cicatrici limitate (<50% cicatrice transmurală). (Modificat din Shah DJ, et al: Prevalența subțierii miocardice regionale și relația cu cicatricile miocardice la pacienții cu boală coronariană. JAMA 309:909-918, 2013.)

regiune miocardică că cantitatea de cicatrice în raport cu cantitatea de viabilitate este mai importantă decât cantitatea absolută de viabilitate în prezicerea îmbunătățirii contractile și remodelarea inversă după revascularizare.

UTILIZARE ÎN TESTELE CLINICE

Scopul final al unei noi terapii pentru IM acut este reducerea mortalității. În epoca actuală, tratamentul IM acut este destul de eficient; prin urmare, demonstrarea unei reduceri suplimentare a mortalității cu tratamente noi este din ce în ce mai dificilă și necesită studii cu eșantion de dimensiuni mari, cu bariere logistice și financiare corespunzătoare. Ca atare, există un interes considerabil în utilizarea obiectivelor surogat pentru a evalua eficacitatea terapiilor cu IM acut. Dimensiunea infarctului este un efect surogat deosebit de atractiv din mai multe motive. În primul rând, este util în studiile de screening timpurie pentru a testa dacă o nouă terapie este activă din punct de vedere biologic. În al doilea rând, poate servi ca punct final pentru studiile de fază II privind intervalul de doze pentru a testa eficacitatea și/sau siguranța. În al treilea rând, poate indica un beneficiu pentru mortalitate tardivă și, prin urmare, justificarea efectuării unui studiu pe termen mai lung, chiar dacă nu se observă un beneficiu timpuriu. De exemplu, o reducere a dimensiunii infarctului poate duce la o îmbunătățire pe termen lung a remodelării ventriculare, un beneficiu care poate să nu se manifeste asupra ratelor mortalității la 30 de zile. În al patrulea rând, poate oferi un mecanism de îmbunătățire a rezultatului, deoarece prognosticul după IM acut este puternic determinat de dimensiunea infarctului. Mai multe investigații au raportat că dimensiunea infarctului măsurată prin DE-CMR este un predictor mai puternic al rezultatului decât cel al FEVS și al volumelor VS.28-29

Trebuie avut grijă în planificarea momentului achiziției CMR, deoarece MI se știe că demonstrează ceea ce Reimer și Jennings au numit „o bază de referință anatomică în schimbare”. Adică, dimensiunea infarctului poate prezenta schimbări dramatice în timp, cu edem și umflături având ca rezultat o aproape dublare a dimensiunii infarctului în faza acută și o contracție semnificativă (până la 75% reducere a dimensiunii infarctului) care apare în faza cronică, deoarece necroza este înlocuită cu cicatricea colagenă. Aceste constatări au fost confirmate în studiile cMr ale evoluției dimensiunii infarctului în timp. Fieno și colegii săi au demonstrat că dimensiunea infarctului terminal la 4 până la 8 săptămâni într-un model canin a fost în medie de 24% din cea găsită la 3 zile. Mai mult, masa miocardului viabil a crescut sistematic cu timpul, deși cursul în timp al hipertrofiei a fost diferit de cel al resorbției infarctului. Este important că măsurătorile masei totale ale VS nu au reflectat schimbările care au avut loc separat în regiunile infarctate și viabile. Aceste rezultate evidențiază capacitatea DE-CMR de a îmbunătăți evaluarea remodelării ventriculare post-infarct, permițând evaluarea modificărilor concurente, cum ar fi resorbția țesutului infarct și hipertrofia miocardului viabil, la un moment timpuriu înainte de măsurarea volumelor ventriculare și a modificării masei.

O altă implicație importantă a „schimbării bazei anatomice de referință” este că o reducere a dimensiunii hiperenhancementului de la o scanare acută la o scanare cronică nu ar trebui să conducă la confuzie în ceea ce privește interpretarea zonelor de hiperintensificare. Unele

studii anterioare au sugerat că hiperintensificarea în faza acută reprezintă atât miocardul infarctat, cât și o margine a miocardului viabil înconjurător, în timp ce hiperintensificarea în faza cronică reprezintă doar miocardul infarctat într-un efort de a explica diferențele de mărime a hiperintensității. Această interpretare este incorectă. Atât în situațiile acute, cât și în cele cronice, hiperintensificarea descrie un infarct; cu toate acestea, dimensiunea infarctului în sine este dinamică (vezi capitolul 4 și capitolul 24).

Mai multe studii au arătat că măsurarea dimensiunii infarctului prin DE-CMR este foarte reproductibilă. Implicația reproductibilității ridicate este că DE-CMR poate permite detectarea robustă a micilor modificări ale dimensiunii infarctului și poate permite o reducere substanțială a dimensiunii eșantionului pentru studiile clinice folosind dimensiunea infarctului ca obiectiv final de eficacitate. Puține studii au comparat direct măsurătorile mărimii infarctului prin DE-CMR cu cele prin SPECT cu tehnețiu-99m, deși aceasta din urmă este considerată una dintre cele mai bune tehnici disponibile pentru cuantificarea dimensiunii infarctului. Un studiu timpuriu al lui Mahrholdt și colegii a raportat că SD-ul mărimii infarctului a fost de 6% prin DE-CMR și 7,5% prin SPECT într-o populație cu IM cronic. Deoarece DE-CMR a condus la o reducere cu 20% a variabilității (1,5 din 7,5), precizia îmbunătățită ar duce la o reducere de aproape 40% a dimensiunii eșantionului. În mod similar, Lunde și colegii au evaluat dimensiunea infarctului la pacienții cu STEMI care au fost randomizați pentru injectarea intracoronară a celulelor mononucleare ale măduvei osoase atât în momentele acute, cât și în cele cronice. În grupul de control, atât timpuriu cât și târziu după IM, SD-ul mărimii infarctului a fost mai mic prin DE-CMR decât prin SPECT (14,0 vs. 21,1 și respectiv 12,5 vs. 20,9).3 Deși variabilitatea mărimii infarctului se va schimba odată cu populația studiată (de exemplu, cohortele cu o prevalență mare a IM anterior), acestea sugerează că aceste date sunt mai mari, iar variabilitatea totală a infarctului va avea o dimensiune mai mare în SD. mai mic atunci când se utilizează DE-CMR și va duce la diferențe apreciabile în dimensiunea eșantionului. Ca urmare, interesul pentru dE-CMR pentru cuantificarea dimensiunii infarctului crește rapid. Punctele forte și punctele slabe generale ale CMR pentru studiile clinice sunt prezentate în Tabelul 33-e1.

REZUMAT

La pacienții cu infarct miocardic cunoscut sau suspectat, CMR oferă o imagine cuprinzătoare, cu mai multe fațete a inimii. Datele, inclusiv cele dintr-un studiu clinic multicentric, indică faptul că DE-CMR este o tehnică robustă, bine validată, care poate fi implementată cu ușurință pe scanere care sunt disponibile în mod obișnuit la nivel mondial, cu o eficacitate care rivalizează cu cele mai bune tehnici de imagistică disponibile pentru detectarea și evaluarea IM acut și cronic. CMR poate fi utilă în special atunci când pacienții se prezintă în afara ferestrei de diagnosticare a inimii

TABELUL 33-e1 Punctele tari și punctele slabe ale infarctului miocardic cardiac pentru studiile clinice

Puncte forte

Standard de referință consens pentru cuantificarea funcției ventriculare, a volumelor, a dimensiunii infarctului și a cicatricei

Fără radiații ionizante - important pentru studiile care necesită imagistică repetitivă

Versatil, poate măsura mulți parametri structurali, funcționali într-o singură examinare

Reproductibilitatea permite dimensiuni mici ale eșantionului

Date de prognoză pentru multe măsuri

Puncte slabe

Restricții cu unele dispozitive implantate

Limitări pentru studiile cu pacienți acut bolnavi

Complexitate tehnică, care necesită pregătire specializată

Lipsa standardizării pentru efectuarea și analizarea unor noi

măsuri

biomarkeri. Mai mult, deoarece CMR poate diferenția în mod unic între formele ischemice și diversele nonischemice de leziune, poate fi utilă în cazurile de incertitudine diagnostică, cum ar fi la pacienții cu caracteristici clasice de IM la care angiografia coronariană nu arată o leziune vinovată. Chiar și după ce a fost pus diagnosticul de IM, CMR poate oferi informații relevante clinic cu privire la identificarea sechelelor post-IM și caracterizarea ulterioară a infarctului. Precizia ridicată și reproductibilitatea DE-CMR a condus la utilizarea din ce în ce mai mare a acestei tehnici ca metodă preferată pentru cuantificarea dimensiunii infarctului în multe studii clinice.

Referințe clasice

Choi KM, și colab.: Extensia transmurală a infarctului miocardic acut prezice îmbunătățirea pe termen lung a funcției contractile, Circulation 104:1101-1107, 2001.

Fieno DS, și colab.: Imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast a miocardului la risc: distincția între leziuni reversibile și ireversibile pe parcursul vindecării infarctului, J Am Coll Cardiol 36:1985-1991, 2000.

Kim RJ, et al.: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă, NEngl J Med 343:1445-1453, 2000.

Simonetti OP, și colab.: O tehnică de imagistică RM îmbunătățită pentru vizualizarea infarctului miocardic, Radiology 218:215-223, 2001.

Wagner A, și colab.: IRM îmbunătățit cu contrast și imagistica de perfuzie prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni de rutină (SPECT) pentru detectarea infarctelor miocardice subendocardice: un studiu imagistic, Lancet 361:374-379, 2003.

Referințe

Thygesen K, și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic, J Am Coll Cardiol 60:15811598, 2012.

Ghosn MG, Shah DJ: Progrese importante în tehnologie și aplicații unice legate de imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, Methodist Debakey Cardiovasc J 10:159-162, 2014.

Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ: Rezonanța magnetică cardiovasculară la pacienții cu infarct miocardic: aplicații curente și emergente, J Am Coll Cardiol 55:1-16, 2009.

Kramer CM, et al.: Protocoale standardizate de rezonanță magnetică cardiovasculară (CMR) 2013 update, J Cardiovasc Magn Reson 15:91, 2013.

Grothues F, Braun-Dullaeus R: Evaluarea în serie a morfologiei și funcției ventriculare, Heart Fail Clin 5:301-314, 2009.

Van Assche LM, Kim HW, Kim RJ: Cardiac MR pentru evaluarea viabilității miocardice Methodist Debakey Cardiovasc J 9:163-168, 2013.

Wildgruber M, și colab.: RMN cardiac cu inversare-recuperare unică pentru evaluarea infarctului miocardic la 1,5 T cu o bobină cardiacă dedicată, Br J Radiol 85:e709-e715, 2012.

Weinsaft JW, și colab.: Imagistica anatomică îmbunătățită cu contrast în comparație cu caracterizarea țesutului îmbunătățită cu contrast pentru detectarea trombului ventricular stâng, JACC Cardiovasc Imaging 2:969979, 2009.

Viallon M, și colab.: Evaluarea RM cardiacă ponderată T2 a zonei miocardice de risc și a zonei de salvare în infarctul miocardic acut reperfuzat: compararea secvențelor de ultimă generație cu sânge întunecat și sânge luminos T2, J Magn Reson Imaging 35:328-339, 2012.

Schwitter J, și colab.: MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease trial: perfuzie-rezonanță magnetică cardiacă vs. tomografie computerizată cu emisie de un singur foton pentru detecția bolii coronariene: un studiu comparativ multicentric, multivendor, E-3741775

Greenwood JP și colab.: Rezonanță magnetică cardiovasculară și tomografie computerizată cu emisie de un singur foton pentru diagnosticul bolii coronariene (CE-MARC): un studiu prospectiv, Lancet 379:453-460, 2012.

Salerno M, Kramer CM: Advances in parametric mapping with CMR imaging, JACC Cardiovasc Imaging 6:806-622, 2013.

Wu KC: CMR de obstrucție microvasculară și hemoragie în infarctul miocardic, J Cardiovasc Magn Reson 14:68, 2012.

Arai AE, Leung S, Kellman P: Controverse in cardiovascular MR imaging: reasons why imaging miocardic T2 are valoare clinică și fiziopatologică în infarctul miocardic acut, Radiology 265:23-32, 2012.

Croisille P, Kim HW, Kim RJ: Controverse in cardiovascular MR imaging: Imagistica ponderată T2 nu trebuie utilizată pentru a delimita zona cu risc în leziunea miocardică ischemică, Radiology 265:1222, 2012.

Kim RJ, et al.: Performanța imagistică prin rezonanță magnetică cu îmbunătățire întârziată cu contrast de gadover-setamidă pentru detectarea și evaluarea infarctului miocardic: un studiu internațional, multicentric, dublu-orb, randomizat, Circulation 117:629-637, 2008.

Kwong RY și colab.: Impactul cicatricii miocardice nerecunoscute detectate prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă asupra supraviețuirii fără evenimente la pacienții care prezintă semne sau simptome de boală coronariană, Circulation 113:2733-2743, 2006.

Kim HW, et al.: Infarctul miocardic nerecunoscut fără undă Q: prevalență și semnificație prognostică la pacienții cu suspiciune de boală coronariană, PLoS Med 6:e1000057, 2009.

Schelbert EB, et al.: Prevalența și prognosticul infarctului miocardic nerecunoscut determinat de rezonanța magnetică cardiacă la adulții în vârstă, JAMA 308:890-896, 2012.

Leurent G, et al.: Contribuții diagnostice ale imagisticii prin rezonanță magnetică cardiacă la pacienții care prezintă troponine crescute, sindrom de durere toracică acută și artere coronare neobstrucționate, Arch Cardiovasc Dis 104:161-170, 2011.

Larson DM, și colab.: Activarea de laborator a cateterismului cardiac fals pozitiv printre pacienții cu infarct miocardic suspectat cu supradenivelare a segmentului ST, JAMA 298:2754-2760, 2007.

Senthilkumar A, și colab.: Identificarea etiologiei: o abordare sistematică utilizând rezonanță magnetică cardiovasculară întârziată, Heart Fail Clin 5:349-367, 2009. vi.

Klug G, et al.: Valoarea prognostică la 5 ani de obstrucție microvasculară după infarct miocardic acut evaluată prin rezonanță magnetică cardiovasculară, J Cardiovasc Magn Reson 14:46, 2012.

Jensen CJ, și colab.: Implicarea ventriculului drept în infarctul miocardic acut al ventriculului stâng: implicațiile prognostice ale rezultatelor RMN, AJR Am J Roentgenol 194:592-598, 2010.

Doulaptsis C, și colab.: Assessment of early post-infarct pericardial injury by CMR, JACC Cardiovasc Imaging 6:411-413, 2013.

Weinsaft JW, et al.: Detectarea trombului VS prin ecocardiografie de rutină: perspective asupra caracteristicilor de performanță folosind CMR de îmbunătățire întârziată, JACC Cardiovasc Imaging 4:702-712, 2011.

Shah DJ, et al.: Prevalența subțierii miocardice regionale și relația cu cicatricile miocardice la pacienții cu boală coronariană, JAMA 309:909-918, 2013.

Lonborg J, și colab.: Dimensiunea finală a infarctului măsurată prin rezonanță magnetică cardiovasculară la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST prezice rezultatul clinic pe termen lung: un studiu observațional, Eur Heart J Cardiovasc Imaging 14:387-395, 2013.

Klem I, și colab.: Valoarea prognostică a evaluării de rutină a rezonanței magnetice cardiace a fracției de ejecție a ventriculului stâng și a leziunilor miocardice: un studiu internațional, multicentric, Circ Cardiovasc Imaging 4:610-619, 2011.

secțiunea V

Descărcare și dincolo

Noi concepte în reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară După

Infarctul miocardic

Rod S.Taylor și Ann-Dorthe Olsen Zwisler

INTRODUCERE

Tratamentele bazate pe dovezi pentru pacienții cu infarct miocardic (IM) au rezultate îmbunătățite, cu reduceri substanțiale ale ratelor mortalității (Capitolul 2). Cu toate acestea, pacienții care supraviețuiesc unui infarct miocardic acut rămân expuși unui risc crescut de infarct miocardic recurent și deces și, de asemenea, suferă de simptome clinice și de pierdere a funcționării fizice, psihologice sau sociale după externare, care poate duce la deteriorarea calității vieții legate de sănătate1. Ghidurile clinice internaționale actuale, inclusiv cele ale Asociației Americane de Inimă, Colegiului American de Cardiologie și Societății Europene de Cardiologie, susțin reabilitarea și prevenirea secundară ca elemente cheie ale managementului standard postIM.2-5.

Abordarea noastră cu privire la reabilitarea post-IM s-a schimbat radical în ultimii aproximativ 80 de ani. În anii 1930, restricția activității fizice și repausul prelungit la pat erau standardul de îngrijire pentru pacienții care sufereau de infarct miocardic. Evoluția ulterioară a practicilor, cum ar fi terapia cu scaun (anii 1940), plimbările zilnice scurte de 3 până la 5 minute (anii 50) și programele structurate de reabilitare cardiacă internată pentru deambularea timpurie după IM (anii 1960) au condus la dezvoltarea programelor de reabilitare cardiacă multidisciplinară, cuprinzătoare și de prevenire secundară pentru un grup mai larg de pacienți cu boală cardiovasculară cu o boală cardiovasculară.

Următoarea definiție de la Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății cuprinde aceste concepte contemporane:

Serviciile de reabilitare cardiacă [și prevenire secundară] sunt programe cuprinzătoare, pe termen lung, care implică evaluare medicală, exerciții fizice prescrise, modificarea factorilor de risc cardiac, educație și consiliere. Aceste programe sunt concepute pentru a limita efectele fiziologice și psihologice ale bolilor cardiace, pentru a reduce riscul de moarte subită sau de reinfarct, pentru a controla simptomele cardiace, pentru a stabiliza sau inversa procesul aterosclerotic și pentru a îmbunătăți statutul psihosocial și profesional al pacienților selectați.6a

Deși antrenamentul cu exerciții rămâne o piatră de temelie a intervenției, ghidurile actuale de practică recomandă în mod constant programe de „reabilitare cuprinzătoare” care ar trebui să conțină componentele de bază necesare pentru a optimiza reducerea riscului cardiovascular, pentru a promova comportamente sănătoase și respectarea acestor comportamente, a reduce dizabilitatea și a promova un stil de viață activ.2

Serviciile de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară ar trebui să înceapă în mediul de spitalizare pentru pacienții care au supraviețuit unui IM acut și să continue în fazele de urmărire în ambulatoriu timpuriu și în ambulatoriu (Figura 34-1). Deși în multe țări această îngrijire pentru pacienți internați și ambulatoriu timpuriu este acoperită de furnizorii de servicii medicale și de asigurători,

Săptămâni

Descărcare și dincolo

Spitalizare acută - 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

costurile programelor de ambulatoriu tardiv sau de „întreținere” trebuie adesea suportate de pacienții înșiși.

Acest capitol prezintă dovezile pentru reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară după IM, concentrându-se pe constatările revizuirilor sistematice și meta-analizelor; detaliază componentele reabilitării cardiace și prevenția secundară, folosind practica internațională și declarațiile de politică actuale; și, în sfârșit, ia în considerare provocările cheie actuale și viitoare cu care se confruntă serviciile de reabilitare și prevenire secundară.

DOVENTE PENTRU REABILITARE CARDIACA SI PREVENIRE SECUNDARA

Primele recenzii sistematice și meta-analize ale reabilitării cardiace au fost publicate cu mai bine de 20 de ani în urmă și au raportat o reducere de 20% până la 25% a mortalității cardiovasculare și de orice cauză în datele cumulate din 22 de studii randomizate controlate (RCT) la peste 4300 de pacienți post-IM, comparând reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții cu o abordare fără efort în grupul de control. De atunci au fost publicate un număr de versiuni actualizate ale acestei revizuiri sistematice/meta-analize a reabilitării cardiace și a prevenției secundare.7

Revizuirea sistematică Cochrane din 2016 și meta-analiză „Reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană” oferă un rezumat util al dovezilor disponibile.8 Criteriile de includere și excludere pentru revizuirea Cochrane din 2016 sunt rezumate în Tabelul 34-1. Bazele de date bibliografice ale Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL și Science Citation Index Expanded au fost căutate până în iulie 2014. Autorii studiului au identificat un total de 63 RCT (Tabelul 34-e1). Deși această actualizare a inclus un total de 14.486 de pacienți, cele mai multe studii au fost de dimensiuni relativ mici (număr mediu de pacienți, 126; interval, de la 28 la 2304). Mai mult de 80% din

Includere

Designul studiului: RCT-uri ale CR bazate pe exerciții fizice cu o perioadă de urmărire de cel puțin 6 luni după randomizare

Populație: Pacienți de toate sexele sau vârstele care au avut un IM sau care au suferit revascularizare (bypass arterial coronarian [CABG], intervenție coronariană percutanată [PCI]) sau care au angină pectorală sau boală coronariană definită prin angiografie

Intervenție: RC bazată pe exerciții, definită ca o intervenție supravegheată sau nesupravegheată pentru pacienți internați, ambulatoriu sau comunitar sau la domiciliu, care include o anumită formă de antrenament fizic, fie singur, fie în plus față de intervențiile psihosociale și/sau educaționale.

Control: îngrijire medicală standard, cum ar fi terapia medicamentoasă, dar fără nicio formă de program structurat de antrenament cu exerciții fizice

Rezultate: unul sau mai multe dintre următoarele rezultate: deces (total și legat de sistemul cardiovascular); IM (fatal și nonfatal); revascularizări (CABG și PCI); spitalizări; calitatea vieții legată de sănătate, evaluată folosind instrumente validate (de exemplu, Short-Form-36, EQ-5D); sau costuri și rentabilitate

Excludere

Studii care recrutează exclusiv pacienți cu insuficiență cardiacă, cu fibrilație atrială, după operație de valvă cardiacă, cu transplant de inimă, sau implantați cu dispozitiv de resincronizare cardiacă sau cu cardioverterdefibrilator implantabil; sau pacienții care au finalizat un program de reabilitare cardiacă înainte de randomizare

CR, Reabilitare cardiacă; IM, infarct miocardic; RCT, studii randomizate controlate. De la Anderson L, Thompson DR, Oldridge N și colab.: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană: revizuire sistematică și metaanaliza Cochrane. J Am Coll Cardiol 67:1-12, 2016.

populațiile de studiu au fost pacienți post-IM, restul constând din pacienți care au suferit bypass coronarian (CABG) sau intervenție coronariană percutanată (PCI); la mai mult de jumătate dintre pacienții din aceste cohorte, diagnosticul exclusiv a fost IM anterior. Perioada mediană de urmărire a fost de 12 luni. Programele se desfășurau în mod obișnuit într-un spital/centru supravegheat în ambulatoriu, fie exclusiv, fie în combinație cu

TABELUL 34-e1 Rezumatul studiului Cochrane 2016 și caracteristicile pacientului

CHD, Boala coronariană.

*Media de studiu mijloace.

+Un studiu include atât brațele de reabilitare cardiacă completă (RC), cât și numai pentru exerciții fizice.

Adaptat după Anderson L, Thompson DR, Oldridge N și colab: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană: revizuire sistematică și metaanaliza Cochrane. J Am Coll Cardiol 67:1-12, 2016.

unele sesiuni de exerciții de întreținere la domiciliu. Deși s-a remarcat că calitatea raportării s-a îmbunătățit în studiile clinice randomizate publicate mai recent, în general, autorii au apreciat diferitele categorii individuale de risc de părtinire a studiului ca fiind ridicate sau neclare.

Meta-analizele au arătat că reabilitarea cardiacă nu a avut niciun efect asupra mortalității totale în comparație cu cea pentru grupul de control, dar a condus la o reducere a mortalității cardiovasculare (risc relativ, 0,74; 95% CI, 0,64 până la 0,86) (Tabelul 34-2 și Figura 34-2). Reabilitarea pe bază de efort a redus riscul de internare în spital (risc relativ, 0,82; 95% CI, 0,70 până la 0,96) (Figura 34-e1). Nu a fost observat niciun impact semnificativ asupra riscului de IM recurent sau revascularizare. Având în vedere variația în măsurarea rezultatelor calității vieții legate de sănătate în cadrul studiilor, meta-analiză pentru acest aspect al rezultatelor nu a fost posibilă. Din 20 de studii care au raportat calitatea vieții, totuși, o majoritate (13 studii, 65%) au arătat niveluri mai ridicate de rezultat în unul sau mai multe domenii de calitate a vieții după reabilitare, comparativ cu cele pentru grupurile de control. Cu date din mai multe RCT și meta-analize ale RCT, eficacitatea reabilitării cardiace îndeplinește dovezi de gradul A/nivel I.3

Pe lângă eficacitate, două considerente cheie suplimentare pentru reabilitare și prevenirea secundară sunt siguranța și rentabilitatea. Reabilitarea bazată pe exerciții pare a fi foarte sigură. Un studiu observațional pe peste 25.000 de pacienți dintr-un registru francez al complicațiilor legate de reabilitare a raportat un eveniment cardiac pentru 50.000 de ore de antrenament – echivalentul a 1,3 stopuri cardiace la 1 milion de ore-pacient9. ore-pacient. O revizuire sistematică a evaluărilor economice ale reabilitării cardiace și prevenției secundare a raportat un cost pe an de viață câștigat variind de la

În 2007, Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) din Regatul Unit a estimat raportul cost-eficacitate incremental pentru reabilitare după infarct miocardic la aproximativ 7860 și 8360 lire sterline pe an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY) câștigat pentru bărbați și femei, respectiv fondul NICE este în prezent. 20.000 GBP/QALY, ceea ce indică faptul că asigurarea reabilitării cardiace și a prevenirii secundare este rentabilă.

COMPONENTELE REABILITĂRII CARDIACĂ ŞI PREVENŢIEI SECUNDARE

Trimitere sistematică

Toți pacienții eligibili cu infarct miocardic acut și toți pacienții aflați în perioada imediat postoperatorie după CABG sau PCI trebuie îndrumați către un program cuprinzător de reabilitare ambulatoriu și prevenție secundară, fie înainte de externarea din spital, fie în timpul primei vizite de urmărire imediată.3 Serviciile trebuie instituite cât mai curând posibil după internarea la spital. Reabilitarea cardiacă și prevenția secundară, în general, sunt considerate cele mai benefice atunci când sunt livrate la scurt timp după spitalizarea index. În anumite situații, totuși, motive clinice, sociale și logistice pot întârzia înscrierea într-un program structurat. Pentru a asigura accesul efectiv la servicii de reabilitare și prevenire, trimiterea ar trebui să fie luată în considerare de toți practicienii din domeniul sănătății cu responsabilitate pentru îngrijirea pacienților post-IM în cele 12 luni după evenimentul lor acut sau intervenția chirurgicală cardiacă.5

În ciuda dovezilor substanțiale privind beneficiile unor astfel de servicii, implementarea și înscrierea pacienților în programele de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară rămân sub nivelurile dorite.12-14 Studiile din Europa, America de Nord și Australia au raportat rate de participare.

.1 1 10

Favorizează reabilitarea cardiacă Favorizează controlul

FIGURA 34-e1 Meta-analiză a internării în spital. (De la Anderson L, Thompson DR, Oldridge N și colab.: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană: revizuire sistematică Cochrane și meta-analiză. J Am Coll Cardiol 67:1-12, 2016.)

Noi concepte în reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară după infarctul miocardic

Descărcare și dincolo

.1 1 10

Favorizează reabilitarea cardiacă Favorizează controlul

FIGURA 34-2 Meta-analiză a mortalității cardiovasculare. (De la Anderson L, Thompson DR, Oldridge N și colab.: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană: revizuire sistematică Cochrane și meta-analiză. J Am Coll Cardiol 67:1-12, 2016.)

de la 20% la 50%.15 Decalajul în ceea ce privește nașterea este deosebit de mare la pacienții în vârstă, femei și membrii minorităților etnice. Motivele din spatele acestor lacune în participare sunt, în general, clasificate în trei categorii: (1) bazate pe pacient, în special

lipsa resurselor financiare suficiente și/sau acoperirea asigurării de sănătate pentru a participa sau lipsa interesului de a participa la program; (2) bazat pe furnizor, în special lipsa trimiterii de către medic a pacienților; și (3) bariere bazate pe sistem, în special lipsa resurselor pentru finanțarea serviciilor de reabilitare/prevenție sau lipsa serviciilor în imediata apropiere a locuinței unui pacient.16 O revizuire sistematică Cochrane a evaluat eficacitatea intervențiilor pentru a îmbunătăți absorbția și aderarea la reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară. Procedurile sistematice de trimitere și intervențiile care vizează barierele identificate de pacient pot crește probabilitatea de succes. La trimitere, clinicienii trebuie să fie conștienți de potențialele bariere ale pacientului (Tabelul 34-3). Câteva abordări speciale pentru depășirea acestor bariere sunt prezentate mai târziu în secțiunea Inovatoare și Modele de reabilitare și prevenire (în secțiunea privind menținerea schimbărilor comportamentale pe termen lung).

TABELUL 34-3 Bariere în calea participării la reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară

Evaluarea riscului pacientului și planificare personalizată

Formularea unui plan personalizat, specific pacientului, pentru reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară ar trebui să se bazeze pe o evaluare atentă a riscurilor la externare sau cât mai curând posibil după internarea la spital și înainte de inițierea programului. Această evaluare a riscurilor ar trebui să colecteze și să documenteze în mod sistematic informațiile clinice, așa cum sunt enumerate în Tabelul 34-4.

TABELUL 34-4 Evaluarea riscului pacientului și colectarea datelor clinice

TA, tensiunea arterială; CR, reabilitare cardiacă; 2D, bidimensional; ECG, electrocardiogramă; HbA^c,, hemoglobina Aic (glicozilata); HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; NYHA, Asociația Inimii din New York.

Adaptat din Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Asistența Cardiovasculară, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Circulation 115:2675-2682, 2007; și Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al: Prevenția secundară în managementul clinic al pacienților cu boli cardiovasculare. Componente de bază, standarde și măsuri de rezultat pentru trimitere și livrare: o declarație de politică din secțiunea de reabilitare cardiacă a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară. Avizat de Comitetul pentru Ghid de Practică al Societății Europene de Cardiologie. Eur J Prev Cardiol 21:664-681, 2014.

Teste de efort și antrenament

Testarea de efort cu simptome limitate înainte de participarea la un program de reabilitare cardiacă bazat pe exerciții este recomandată (vezi și capitolul 30).2 Parametrii testului de efort ar trebui să includă evaluarea ritmului și ritmului cardiac, semnele și simptomele, modificările segmentului ST, hemodinamica, efortul perceput și capacitatea de efort. Pe baza acestui test de efort, pacienții pot fi apoi stratificati în funcție de risc pentru a selecta nivelul adecvat de supraveghere și monitorizare necesar în timpul programului lor de reabilitare bazat pe exerciții fizice. Antrenamentul trebuie să includă o prescripție individualizată de exerciții pentru antrenamentul aerobic, care ar trebui să fie revizuită în mod regulat de echipa de program și modificată dacă este necesar. Recomandările actuale pentru prescrierea exercițiilor fizice sunt următoarele:

Frecvență: 3 până la 5 ședințe pe săptămână

Intensitate: 50% până la 80% din capacitatea maximă de efort

Durata: 20 până la 60 de minute pe sesiune

Modalitate: mers pe jos, bandă de alergare, ciclism, canotaj, urcarea scărilor, ergometrie braț/picior și alte modalități, folosind antrenament continuu sau interval, după caz

Programele de reabilitare bazate pe exerciții pot include, de asemenea, exerciții de rezistență.

Educație

O revizuire Cochrane18 a identificat 13 RCT care examinează intervențiile de educare a pacienților în rândul a 68.556 de subiecți cu boală coronariană, cu o perioadă de urmărire de 6 până la 60 de luni. Meta-analiza din această revizuire a arătat o dovadă slabă a efectului educației în comparație cu îngrijirea obișnuită asupra mortalității de orice cauză (risc relativ [RR], 0,79; IC 95%, 0,55 până la 1,13) și morbidității cardiace (IM recurent: RR, 0,63; IC 95%, 0,26; RR: 8,0,5: revascularizare: 95% IC, 0,19 la 1,71 și spitalizare: RR, 0,83 95% IC, 0,65 la 1,07); După educație, unele dovezi indică faptul că scorurile de calitate a vieții au fost mai mari decât cele din grupurile de control. Aceste constatări susțin, în general, reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară, inclusiv o anumită formă de educație, fie în grup, fie ca consultații individuale. Cu toate acestea, este nevoie de cercetări suplimentare asupra diferitelor modele de educație pentru a informa viitoare recomandări mai specifice cu privire la natura și conținutul acestei livrări de educație.

Orientările actuale2-5 pentru educație includ rolul său în oferirea unui impact pozitiv asupra comportamentului sănătos (Tabelul 34-5), modificarea factorilor de risc (Tabelul 34-6) și îmbunătățirea aderenței la medicamentele cardioprotectoare (Tabelul 34-7), precum și sprijinul psihosocial, inclusiv îndrumarea vocațională și funcționarea sexuală (Tabelul 34-8).

Câteva principii ale schimbării comportamentului și teoriile educaționale validate sunt utile în îmbunătățirea motivației pacientului, precum și a capacității individuale de a înțelege și a digera o gamă largă de informații. Niciunul dintre aceste principii (adică, etapele schimbării, concepte de auto-eficacitate, modele de rezultat, biofeedback) nu trebuie privite ca fiind excluse reciproc, adesea principiile sunt combinate, în funcție de nevoile pacienților și de competențele personalului. Tabelul 34-9 enumeră „zece pași strategici" pentru a îmbunătăți consilierea privind schimbarea comportamentală.4

Suport psihosocial

Relația dintre sănătatea psihosocială și cea cardiacă este complexă și se consideră că atât mecanismele directe (de exemplu, efecte psihologice asupra funcției imunologice) cât și indirecte (de exemplu, mediate comportamental) joacă un rol.19 În consecință; pacienților li se poate oferi o mare varietate de terapii psihologice pentru a trata depresia, anxietatea, stresul sau comportamentele dezadaptative, iar aceste tratamente au ca scop îmbunătățirea sănătății atât psihologice, cât și cardiace. La baza tuturor terapiilor psihosociale pentru pacienții cardiaci se află o combinație a următoarelor

TABELUL 34-5 Evaluare, intervenții clinice și rezultate așteptate pentru intervențiile comportamentale după infarctul miocardic acut

Descărcare și dincolo

ZONA DE INTERES, CU OBIECTIVE DE TRATAMENT*

EVALUARE/EVALUARE

INTERVENŢIE

REZULTATE ȘTEPTE

Consiliere în activitatea fizică

E: Activitate aerobă moderată, minim 2,5 ore/săptămână, în mai multe reprize, fiecare durată >10 minute

U: Activitate aerobă moderată, 30 minute/zi, 5-7 zile/săptămână

U: Antrenament de rezistență complementar, 2 zile/săptămână

Evaluați nivelul actual de activitate fizică și determinați nevoile casnice, ocupaționale și recreative.

Evaluați disponibilitatea de a schimba comportamentul, încrederea în sine și barierele.

Recomandați creșteri treptate ale activităților zilnice ale stilului de viață de-a lungul timpului și cum să le încorporați în rutina zilnică și să le distribuiți uniform pe parcursul săptămânii, adică minim 5 zile pe săptămână.

Subliniați stilul de viață sedentar ca factor de risc și beneficiile activității fizice: Orice creștere a activității are un beneficiu pozitiv pentru sănătate.

Sfat: individualizați activitatea fizică în funcție de vârsta pacientului, obiceiurile din trecut, condițiile comorbide, preferințele și obiectivele.

Asigurați-vă cu privire la siguranța protocolului recomandat.

Încurajați implicarea în activități de agrement care sunt plăcute.

Preveniți: informați pacienții cu privire la riscul de recidive; educația ar trebui să sublinieze modul în care pot fi obținute beneficiile și necesitatea continuării pe tot parcursul vieții.

Dacă a avut loc întreruperea activității fizice, barierele fizice, sociale și psihologice ar trebui explorate și abordări alternative sugerate.

Creșterea participării la activități fizice.

Îmbunătățirea bunăstării psihosociale

Prevenirea handicapului

Îmbunătățirea fitnessului aerobic și a compoziției corporale

Renunțarea la fumat

• Statutul de nefumător

Statutul de fumat și utilizarea altor produse din tutun

Cantitatea de fumat (pe zi) (număr de ani)

Determinați disponibilitatea pentru schimbare; dacă este gata, alegeți o dată pentru a renunța.

Toți fumătorii ar trebui încurajați din punct de vedere profesional să renunțe definitiv la fumatul tuturor formelor de tutun.

Urmărire: Se recomandă trimiterea către programe speciale și/sau farmacoterapie (inclusiv înlocuirea nicotinei), ca și o strategie treptat pentru renunțarea la fumat. Asigurați o urmărire structurată. Oferiți sfaturi comportamentale și consiliere de grup sau individuală.

Luați în considerare terapia de înlocuire a nicotinei, combinată cu bupropionă sau vareniclină dacă nu este contraindicată.

Abstinența pe termen lung de la fumat

Consiliere nutrițională

• Dietă sănătoasă pentru inimă

Aportul caloric zilnic și conținutul alimentar de grăsimi, grăsimi saturate, sodiu și alți nutrienți Evaluați obiceiurile alimentare.

Educație privind obiectivele dietetice și cum să le atingeți

Alegeri alimentare sanatoase:

Varietate mare de alimente; alimente cu conținut scăzut de sare Dieta mediteraneană: fructe, legume, cereale integrale și pâine, pește (în special uleios), carne slabă, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi Înlocuiți grăsimile saturate cu alimentele de mai sus și cu grăsimi mononesaturate și polinesaturate din vegetale (acid oleic, ca în uleiul de măsline și uleiul de rapiță) și marine, la surse de energie, până la 30% mai puțin de 1/30% din grăsimi. saturate A se evita: bauturile si alimentele cu adaos de zaharuri si alimentele sarate

Integrați modele de schimbare a comportamentului și strategii de conformitate în sesiunile de consiliere.

Pacientul înțelege principiile de bază ale conținutului alimentar.

Pacientul aderă la dieta prescrisă.

Gestionarea controlului greutății

Indicele de masă corporală (IMC): 18,5-24,9 kg/m2

Circumferinta taliei: 80 cm la femei, 94 cm la barbati

Măsurați greutatea, înălțimea și
circumferința taliei. Calculați IMC.

IMC: Este util să încurajăm în mod constant controlul greutății printr-un echilibru adecvat al activității fizice, aportului caloric și a programelor comportamentale formale atunci când este indicat.

Circumferința taliei: Este benefic să inițiezi schimbări în stilul de viață și să iei în considerare strategiile de tratament pentru sindromul metabolic, așa cum este indicat.

Să piardă 5%-10% din greutatea corporală în 6 luni.

Luați în considerare trimiterea pacientului la o clinică specializată în obezitate dacă obiectivul nu este atins.

**E, Europa5; U, Statele Unite ale Americii.3*

Adaptat de la Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. Circulation 124:2458-2473, 2011; Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție

secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Asistența Cardiovasculară, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Circulation 115:2675-2682, 2007; și Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al: Prevenția secundară în managementul clinic al pacienților cu boli cardiovasculare. Componente de bază, standarde și măsuri de rezultat pentru trimitere și livrare: o declarație de politică din secțiunea de reabilitare cardiacă a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară. Avizat de Comitetul pentru Ghid de Practică al Societății Europene de Cardiologie. Eur J Prev Cardiol 21:664-681, 2014.

TABELUL 34-6 Evaluare, intervenții clinice și rezultate așteptate cu controlul factorilor de risc după infarctul miocardic acut

ZONA DE INTERES, CU	EVALUARE ŞI
EVALUAREA SCOPULUI	TRATAMENTULUI
INTERVENŢIE	
REZULTATE ȘTEPTE	

Managementul tensiunii arteriale

Pentru pacientii hipertensivi: <140/<90 mm Hg

Pentru pacienții cu diabet, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi: <130/<80 mm Hg

Măsurați tensiunea arterială în repaus la cel puțin două vizite.

Măsurați tensiunea arterială la ambele brațe la intrarea în program.

Pentru a exclude hipotensiunea ortostatică, măsurați tensiunea arterială culcat, așezat și în picioare la intrarea în program și după ajustări ale terapiei medicamentoase antihipertensive.

Evaluați tratamentul actual și complianța.

Evaluați utilizarea medicamentelor fără prescripție medicală care pot afecta negativ tensiunea arterială.

Furnizați și/sau monitorizați terapia medicamentoasă împreună cu HCP primar, după cum urmează:

Pentru tensiunea arterială 120-139 mm Hg sistolică sau 80-89 mm Hg diastolică:

Oferiți consiliere cu privire la modificările stilului de viață, inclusiv activități fizice/exerciții fizice regulate; managementul greutății; restricție moderată de sodiu și consum crescut de fructe proaspete, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi; moderarea alcoolului; si renuntarea la fumat.

Oferiți terapie medicamentoasă pentru pacienții cu boală cronică de rinichi, insuficiență cardiacă sau diabet dacă tensiunea arterială este >130/>80 mm Hg după modificarea stilului de viață.

Pentru tensiune arterială >140/>90 mm Hg:

Oferiți consiliere cu privire la modificările stilului de viață și terapia medicamentoasă în conformitate cu ghidurile actuale privind hipertensiunea arterială.

Pe termen scurt: Continuați evaluarea și modificarea intervenției până la normalizarea tensiunii arteriale la pacienții prehipertensivi.

Pe termen lung: Menține
tensiunea arterială la niveluri obiective.

Managementul lipidelor

Obțineți măsuri de post pentru colesterol total, HDL-C, LDL-C și trigliceride.

La pacienții cu anomalii, obțineți un istoric detaliat pentru a determina dacă dieta, medicamentele și/sau alte afecțiuni care pot afecta nivelul lipidelor pot fi modificate.

Evaluați tratamentul actual și complianța.

Consiliere nutrițională: Oferiți îndrumări în concordanță cu dieta de schimbare a stilului de viață terapeutic, cum ar fi recomandarea de a adăuga stanol/steroli vegetali și fibre vâscoase și încurajarea de a consuma mai mulți acizi grași omega-3, precum și consiliere de gestionare a greutății, după cum este necesar, la toți pacienții.

Adăugați sau intensificați tratamentul medicamentos la cei cu LDL-C

<100 mg/dL; luați în considerare adăugarea tratamentului medicamentos la cei cu LDL-C <70 mg/dL.

Furnizați intervenții îndreptate către managementul trigliceridelor pentru a obține non-HDL-C <130 mg/dL. Acestea includ consiliere nutrițională; îndrumări și sprijin în gestionarea greutății, exerciții fizice, renunțarea la fumat și moderarea alcoolului; și terapie medicamentoasă.

Monitorizați tratamentul în colaborare cu furnizorul de asistență medicală primară.

Repetă profilurile lipidice la 4-6 săptămâni după spitalizare și la 2 luni după inițierea sau modificarea medicamentelor hipolipemiante.

Evaluați nivelul creatinkinazei și funcția hepatică la pacienții care iau medicamente pentru scăderea lipidelor, așa cum este recomandat de producătorul medicamentului.

Pe termen scurt: Continuați să evaluați și să modificați intervenția până când LDL-C este <100 mg/dL (o reducere suplimentară la un obiectiv de <70 mg/dL este considerată rezonabilă) și non-HDL-C este <130 mg/dL (o reducere suplimentară la un obiectiv de <100 mg/dL este considerată rezonabilă).

Pe termen lung: LDL-C <100 mg/dL este obiectivul recomandat (o reducere suplimentară la <70 mg/dL este considerată rezonabilă).

Non-HDL-C <130 mg/dL este obiectivul recomandat (o reducere suplimentară la <100 mg/dL este considerată rezonabilă).

HCP, Furnizor de servicii medicale; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută.

Adaptat de la Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. Circulation 124:2458-2473, 2011; Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții,

reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Asistența Cardiovasculară, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Circulation 115:2675-2682, 2007; și Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al: Prevenția secundară în managementul clinic al pacienților cu boli cardiovasculare. Componente de bază, standarde și măsuri de rezultat pentru trimitere și livrare: o declarație de politică din secțiunea de reabilitare cardiacă a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară. Avizat de Comitetul pentru Ghid de Practică al Societății Europene de Cardiologie. Eur J Prev Cardiol 21:664-681, 2014.

Noi concepte în reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară după infarctul miocardic

patru ipoteze: (1) că boala coronariană și tratamentele medicale sau chirurgicale asociate pot provoca suferință psihologică; (2) că simptomele psihologice pot cauza sau exacerba bolile cardiace; (3) că comportamentele nesănătoase pot crește atunci când oamenii se confruntă cu suferință psihologică; și (4) că tehnicile psihologice pot fi utile în modificarea comportamentelor riscante.

Tulburarea depresivă majoră este prezentă la aproximativ 20% dintre pacienții cu boală cardiacă ischemică20, ceea ce face din depresie cea mai importantă țintă psihosocială în practica clinică a cardiologiei.21 Depresia și boala cardiacă ischemică au o relație bidirecțională – adică boala cardiacă ischemică poate provoca depresie, iar depresia este un factor de risc independent pentru boala cardiacă ischemică, iar complicațiile sale depresie sunt importante în rândul persoanelor cu boli cardiace ischemice. asociat cu rezultate medicale mai proaste, inclusiv o calitate mai slabă a vieții legată de sănătate, o morbiditate mai mare (odds ratio [OR], 2,0) și mortalitate (OR, 1,8 până la 2,6) și o mai mare utilizare a îngrijirilor medicale de rutină și neprogramate.23,24.

Impactul intervențiilor psihologice pentru pacienții cu boală coronariană a făcut obiectul unei revizuiri Cochrane19. Revizuirea a inclus 24 de studii randomizate randomizate care au comparat intervențiile psihologice cu îngrijirea obișnuită la 9296 de participanți care prezentau în principal un risc scăzut de rezultate adverse după o procedură de IM sau PCI. Dovezile au arătat o tendință spre o reducere a mortalității de toate cauzele (RR, 0,89; 95% CI, 0,75 până la 1,05) și mai puține decese cardiace cu intervenție psihologică (RR, 0,80; 95% CI, 0,64 până la 1,00). Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește riscul de

TABELUL 34-7 Recomandări pentru medicația cardioprotectoare după infarctul miocardic acut

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; SCA, Sindromul cardiac acut; ARA, blocanți ai receptorilor de angiotensină.

Adaptat de la Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. Circulație 124:2458-2473, 2011.

Adaptat de la Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF Terapia secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation. Circulation 124:2458-2473, 2011; Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Asistența Cardiovasculară, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Circulation 115:2675-2682, 2007; și Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al: Prevenția secundară în managementul clinic al pacienților cu boli cardiovasculare. Componente de bază, standarde și măsuri de rezultat pentru trimitere și livrare: o declarație de politică din secțiunea de reabilitare cardiacă a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară. Avizat de Comitetul pentru Ghid de Practică al Societății Europene de Cardiologie. Eur J Prev Cardiol 21:664-681, 2014.

TABELUL 34-9 Zece pași strategici pentru îmbunătățirea consilierii privind schimbarea comportamentală

Dezvoltați o alianță terapeutică.

Oferiți consiliere tuturor pacienților cu risc sau cu boli cardiovasculare manifeste.

Ajutați pacienții să înțeleagă relația dintre comportamentul lor și sănătate.

Ajutați pacienții să evalueze barierele în calea schimbării comportamentului.

Obțineți angajamente de la pacienți pentru a-și controla schimbarea comportamentului.

Implicați pacienții în identificarea și selectarea factorilor de risc care trebuie modificați.

Utilizați o combinație de strategii, inclusiv consolidarea capacității de schimbare a persoanei.

Proiectați un plan de modificare a stilului de viață.

Implicați alți personal medical ori de câte ori este posibil.

Monitorizați progresul prin contactul de urmărire.

De la Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Eur Heart J 33:1635-1701, 2012.

revascularizare (RR, 0,95; 95% CI, 0,80 la 1,13) și reinfarct nonfatal (RR, 0,87; 95% CI, 0,67 la 1,13). Unul dintre cele șapte studii a raportat superioritate în ceea ce privește calitatea vieții legate de sănătate după o intervenție psihologică în comparație cu cea din grupul de control.

O posibilă explicație pentru faptul că această analiză nu oferă dovezi mai clare pentru susținerea intervențiilor psihologice în ceea ce privește reducerea mortalității și morbidității este aceea că majoritatea studiilor au inclus toți pacienții cardiaci, indiferent de simptomele lor psihologice. O teorie plauzibilă este că screeningul psihologic al pacientului după un eveniment acut și apoi direcționarea intervențiilor către cei care îndeplinesc un prag clinic pentru simptome psihologice, depresie sau anxietate pot fi importante pentru a discerne eficacitatea acestor intervenții. Valoarea clinică și rentabilitatea unei strategii de direcționare a intervențiilor psihologice după un IM la acei pacienți cu depresie diagnosticată sunt abordate într-un RCT în curs de desfășurare (CADENCE, ISRCTN 34701576). Sub umbrela suportului psihosocial, liniile directoare actuale pledează, de asemenea, pentru integrarea consilierii vocaționale privind reîntoarcerea la locul de muncă și consilierea privind reluarea funcției sexuale normale (vezi Tabelul 34-8).

Management cuprinzător al factorilor de risc

După cum este rezumat în Tabelul 34-6, managementul factorilor de risc este o parte esențială a reabilitării cardiace cuprinzătoare și a prevenției secundare.

Consiliere pentru activitate fizică

Participarea la un program de antrenament fizic ca parte a reabilitării cardiace și a prevenirii secundare, așa cum a fost descris anterior, este considerată un instrument important pentru creșterea nivelului de activitate fizică pe termen lung la pacienții post-IM. Un stil de viață sedentar este unul dintre factorii majori de risc pentru bolile cardiovasculare. Prin urmare, implicarea în activitate fizică regulată este sugerată de ghiduri ca o componentă non-farmacologică foarte importantă a controlului factorilor de risc în prevenția primară și secundară (vezi Tabelul 34-5).4

După un IM acut, trebuie încurajat un regim de 30 până la 60 de minute de activitate aerobă de intensitate moderată, cum ar fi mersul pe jos, cel puțin 5 zile și de preferință 7 zile pe săptămână, completat de o creștere a activității zilnice a stilului de viață pentru a îmbunătăți fitnessul cardiorespirator. Scopul de bază în acest context este de a scoate pacienții din cohorta cu risc ridicat cel mai puțin apt, cel mai puțin activ.3

Renunțarea la fumat

Fumatul este asociat cu un risc crescut de apariție a tuturor tipurilor de boli cardiovasculare și coronariene. Riscul asociat cu fumatul este legat în primul rând de cantitatea de tutun fumată zilnic și prezintă o relație clară doză-răspuns, fără limită inferioară pentru efectele nocive.

Deși mecanismele exacte prin care fumatul crește riscul de boală aterosclerotică nu sunt pe deplin înțelese, este clar că fumatul sporește atât dezvoltarea aterosclerozei, cât și apariția fenomenelor trombotice suprapuse.4 Renunțarea la fumat după un IM este considerată una dintre cele mai eficiente inițiative preventive. Revizuirea Cochrane a 20 de studii de cohortă privind renunțarea la fumat după IM a arătat un beneficiu substanțial al mortalității (RR, 0,64; IC 95%, 0,58 până la 0,71) în comparație cu fumătorii care continuă.

Pe baza dovezilor existente, ghidurile profesionale recomandă renunțarea completă la fumat în rândul pacienților în urma unui eveniment coronarian acut.3-4 În plus, se recomandă ca pacienții care au avut un eveniment coronarian acut să evite expunerea mediului la fumul de tutun (vezi Tabelul 34-5). Renunțarea la fumat este un proces complex și dificil, deoarece obiceiul creează dependență puternică atât din punct de vedere farmacologic, cât și psihologic. Cel mai important predictor al renunțării cu succes este motivația, care poate fi crescută prin asistență profesională. Perioada după un eveniment coronarian acut sau o procedură de revascularizare este un moment ideal pentru a încuraja pacienții să renunțe la fumat.3,4 Sfatul ferm și explicit al medicului că persoana ar trebui să renunțe complet la fumat este important în începerea procesului de renunțare la fumat și crește șansele de succes. Datele grupate din revizuirea Cochrane a 17 RCT-uri de sfaturi scurte versus niciun sfat au arătat o creștere a ratei de renunțare la primul (RR, 1,66; IC 95%, 1,42 la 1,94).26 Figura 34-3 prezintă Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandate de algoritmul american și european de renunțare la fumat.

În rândul pacienților cu boală coronariană, intervențiile psihosociale de renunțare la fumat sunt eficiente în promovarea abstinenței până la 12 luni, cu condiția ca acestea să fie de o durată suficientă, făcând intervențiile sistematice de renunțare la fumat o parte importantă a reabilitării cardiace și a prevenirii secundare.27 Ajutoarele farmacologice pot îmbunătăți în continuare ratele de renunțare la pacienții cu boală coronariană. În consecință, pe lângă sfaturi și încurajare, precum și terapia psihosocială de renunțare la fumat, de substituție cu nicotină26 și, în unele cazuri, bupropiona sau vareniclina pot fi oferite pentru a ajuta renunțarea28. bupropionul ar trebui să fie prescris în mod normal ca parte a unui tratament contingent de abstinent, în care fumătorul se angajează să renunțe la fumat la o anumită dată.4 NICE din Regatul Unit oferă sfaturi detaliate privind serviciile de renunțare la fumat (https://www.nice.org.uk/guidance/ph10).30

Consiliere nutrițională și managementul greutății

Comportamentul alimentar are efecte directe asupra greutății, lipidelor serice, tensiunii arteriale, zahărului din sânge și sensibilității la insulină, ritmului cardiac, funcției endoteliale și stresului oxidativ - toți factori asociați cu sănătatea și bolile cardiovasculare. Prin urmare, alimentația necorespunzătoare poate crește riscul de evenimente coronariene, iar alimentația sănătoasă este de așteptat să scadă riscul. Studiile observaționale susțin această corelație între nutriție și riscul de evenimente coronariene.4 Două RCT mai recente au furnizat dovezi pentru importanța consilierii nutriționale (Tabelul 34-e2) în prevenția primară și secundară după IM.31

La nivel de populație, obezitatea este asociată cu creșterea incidenței bolilor cardiovasculare și a mortalității. În rândul persoanelor cu boală coronariană stabilită, dovezile sunt contradictorii. Analizele sistematice ale datelor pentru pacienții cu boală coronariană sau care suferă de ICP au sugerat un „paradox al obezității", prin care obezitatea pare să protejeze împotriva unui prognostic advers. Pe baza acestor dovezi, ghidurile actuale sunt de acord că medicii ar trebui să încurajeze menținerea/scăderea greutății printr-un echilibru adecvat între activitatea fizică în stilul de viață, exercițiile fizice structurate și aportul caloric și un program comportamental formal, atunci când este indicat pentru a atinge sau menține un indice de masă corporală între 18,5 și 24,9 km/m2 (calitate și nivel de dovezi: clasa I, nivel B).3 nice.org.uk/guidance/ph53).32

Hiperlipidemia și controlul lipidelor

Studiile genetice și histopatologice, precum și studiile observaționale și intervenționale, au stabilit rolul crucial al dislipidemiei, în special al hipercolesterolemiei, în dezvoltarea bolilor cardiovasculare și a bolii coronariene (vezi Capitolul 2). Dovezile că reducerea nivelului plasmatic de colesterol LDL scade riscul de boli cardiovasculare este fără echivoc. Metaanalizele RCT într-o varietate de terapii de scădere a LDL arată o reducere relativă clară dependentă de doză a bolilor cardiovasculare cu scăderea eficientă a colesterolului LDL.4

Ghidurile recomandă ca tratamentul cu statine folosind un regim de intensitate mare (Tabelul 34-e3) să fie inițiat la toți pacienții post-IM cât mai devreme posibil, înainte de spitalizare.

TABELUL 34-e2 Caracteristicile unei diete sănătoase pentru inimă

Acizii grași saturați reprezintă <10% din aportul total de energie, prin înlocuirea cu acizi grași polinesaturați

Acizi grași trans nesaturați: cât mai puțini posibil, de preferință fără aport din alimente procesate și <1% din aportul de energie de origine naturală

<5 g de sare pe zi

30-45 g de fibre pe zi, din produse din cereale integrale, fructe și legume

200 g de fructe pe zi (2 sau 3 portii)

200 g de legume pe zi (2 sau 3 portii)

Pește de cel puțin două ori pe săptămână, din care o porție este pește gras

Consumul de băuturi alcoolice trebuie limitat la 2 pahare pe zi (20 g/zi alcool) pentru bărbați și 1 pahar pe zi (10 g/zi alcool) pentru femei

Aportul de energie să fie limitat la cantitatea de energie necesară pentru a menține (sau obține) o greutate sănătoasă (adică, IMC <25 kg/m2).

În general, cu respectarea regulilor pentru o dietă sănătoasă, nu sunt necesare suplimente alimentare.

IMC, indicele de masă corporală.

De la Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Eur Heart J 33:1635-1701, 2012.

TABELUL 34-e3 Intensitatea terapiei cu statine

Regimul cu statine de mare intensitate

Doza zilnică scade LDL-C, în medie, cu aproximativ >50%.

Atorvastatină 40-80 mg

Rosuvastatină 20-40 mg

Regimul cu statine de intensitate moderată

Doza zilnică scade LDL-C, în medie, cu aproximativ 30% până la <50%.

Atorvastatină 10-20 mg

Fluvastatina 40 mg bid

Fluvastatin XL 80 mg

Lovastatină 40 mg

Pitavastatină 2-4 mg

Pravastatina 40-(80) mg

Rosuvastatină 5-10 mg

Simvastatina 20-40 mg

Regimul cu statine de intensitate scăzută

Doza zilnică scade LDL-C, în medie, cu aproximativ <30%.

Fluvastatina 20-40 mg

Lovastatină 20 mg

Simvastatină 10 mg

Pitavastatină 1 mg

Pravastatina 10-20 mg

(vezi Tabelul 34-7).3,4 Ghidurile europene recomandă ca nivelul țintă al colesterolului LDL să fie sub 70 mg/dL (mai puțin de 1,8 mmol/L) pentru pacienții cu risc ridicat, în timp ce ghidurile ACCF/AHA din 2014 au eliminat ținte specifice LDL în favoarea recomandării intensității terapiei cu statine, indiferent de importanța tratamentului cu LDL3, indiferent de importanța tratamentului precoce3. cu schimbări eficiente ale stilului de viață și consiliere alimentară după externarea din spital. Vă sfătuim ca lipidele din sânge să fie verificate la 4 până la 6 săptămâni după IM pentru a determina dacă nivelul țintă a fost atins și ca tratamentul să fie continuat cu aceeași doză, sau doza adaptată în consecință.3,4

Deși aceste linii directoare de prevenire secundară pentru terapia hipolipemiantă se bazează pe observația că terapia cu statine de intensitate mare este superioară terapiei cu statine de intensitate scăzută în scăderea nivelurilor de colesterol LDL și a ratei evenimentelor cardiovasculare nefatale, nu a fost sigur dacă o terapie hipolipemiantă nonstatinată ar conferi o îmbunătățire similară a rezultatelor cardiovasculare. Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) a evaluat efectul ezetimibului combinat cu simvastatină, în comparație cu cel al simvastatinei în monoterapie, la pacienți stabili cu un sindrom coronarian acut recent (SCA) și ale căror valori ale colesterolului LDL au fost în limitele recomandărilor ghidului34. tractului, a scăzut colesterolul LDL cu aproximativ 24%, până la o medie de 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) și a scăzut riscul de evenimente cardiovasculare față de cel realizat cu monoterapie cu statine (raport de risc [HR], 0,936), o magnitudine a beneficiului clinic care a fost în concordanță cu gradul de scădere a colesterolului LDL, așa cum a fost prezis de metaanaliza colesterolului. Observația că un agent de scădere a lipidelor nonstatine reduce și riscul cardiovascular a fost una importantă. În plus, studiul a demonstrat că o reducere suplimentară de la o medie a colesterolului LDL de 70 mg/dL este asociată cu o îmbunătățire a rezultatelor.

Managementul hipertensiunii arteriale

Tensiunea arterială crescută este un factor de risc major pentru boala coronariană, insuficiența cardiacă, boala cerebrovasculară, boala arterială periferică, insuficiența renală și fibrilația atrială (vezi capitolul 2). Pacienții cu o tensiune arterială crescută (Tabelul 34-e4) au mai frecvent alți factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, diabet, rezistență la insulină, dislipidemie) și afectarea organelor țintă. Deoarece factorii de risc pot

interacționa, riscul general de boli cardiovasculare la pacienții hipertensivi este crescut, chiar și la cei cu o creștere ușoară sau moderată a tensiunii arteriale.4

Tensiunea arterială trebuie măsurată de mai multe ori, de mai multe ori. Pacienții cu infarct miocardic cu o tensiune arterială de 140/90 mm Hg sau mai mare trebuie tratați, după cum este tolerat, cu medicamente adecvate, inițial p-blocante și/sau inhibitori ai ECA, cu adăugarea altor medicamente după cum este necesar pentru a atinge o tensiune arterială țintă mai mică de 140/90 mm Hg (vezi Tabelul 34-6).35

Medicamente cardioprotectoare și aderență

Pacienților care au avut un IM acut trebuie să li se prescrie medicamente care modifică boala pentru prevenirea secundară, așa cum este listat în Tabelul 34-7.3.

Terapia antiagregant plachetar

Deciziile privind terapia antiagregante plachetare pentru prevenirea secundară pe termen lung sunt discutate în capitolul 35.

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienții cu insuficiență cardiacă și afectare a funcției ventriculare este discutată în capitolul 25 și, respectiv, capitolul 36. Motivul pentru inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) la pacienții cu IM post-acut include dovezi experimentale și clinice ale unui impact favorabil asupra remodelării ventriculare, îmbunătățirea hemodinamicii și reducerea insuficienței cardiace congestive (vezi capitolul 13). Studiile clinice randomizate mari au demonstrat că inhibitorii ECA îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții care au avut un IM acut.36 Studiile cu inhibitori ai ECA la pacienții cu IM și indicatori de risc crescut de mortalitate, incluzând fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng <40%, semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă sau localizarea anterioară a infarctului, terapia menținută în general timp de 1 până la 4 ani la pacienții salvați, cu 710402 de vieți tratați. Reducerea mortalității cu inhibitori ai ECA se adaugă la cea conferită de aspirina și p-blocante. Beneficiile obținute cu inhibitorii ECA par a fi un efect de clasă. Pentru a reproduce aceste beneficii în practica clinică, totuși, medicii ar trebui să selecteze un agent specific și să respecte cât mai îndeaproape posibil protocoalele de dozare utilizate în studiile clinice de succes.

Inhibarea RAAS poate fi realizată și prin administrarea de blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARA), care pot fi utilizați ca alternativă la pacienții care nu tolerează inhibitorii ECA. Blocarea aldosteronului este o altă alternativă farmacologică pentru inhibarea RAAS. Studiul EPHESUS a atribuit 6642 de pacienți cu IM acut complicat de disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă sau diabet zaharat să primească fie blocantul selectiv al aldosteronului eplerenonă, fie placebo. Hiperkaliemie gravă (concentrație de potasiu seric de 6 mmol/L sau mai mare) a apărut la 5,5% dintre pacienții din grupul cu eplerenonă, comparativ cu 3,9% dintre pacienții din grupul placebo.

Pacienții cu infarct miocardic complicat cu insuficiență cardiacă sau afectare a funcției ventriculare trebuie să primească tratament pe tot parcursul vieții cu inhibitori ai ECA.3-36-37 În plus, pacienții cu infarct miocardic care au și hipertensiune arterială, diabet sau boală renală cronică trebuie tratați cu un inhibitor ECA pentru prevenirea secundară pe termen lung, dacă nu sunt contraindicați (vezi Tabelul 34-7). Este rezonabilă utilizarea inhibitorilor ECA la toți ceilalți pacienți cu IM. ARB sunt o alternativă eficientă clinic la inhibitorii ECA. Alegerea între inhibarea ECA și un BRA după un IM ar trebui să se bazeze pe experiența furnizorului cu agenții, tolerabilitatea pacientului, siguranța, comoditatea și costul. Blocarea aldosteronului pe termen lung trebuie administrată la pacienții cu risc crescut după IM (fracție de ejecție de 40% sau mai puțin, în asociere cu insuficiență cardiacă clinică sau diabet zaharat) care primesc deja un inhibitor ECA și un p-blocant și nu au contraindicații. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului de potasiu seric.

Blocante p-adrenergice

Administrarea blocantelor p-adrenergice pentru managementul inițial al IM este abordată în Capitolul 13. Datele colective din cinci studii care oferă informații despre urmărirea pe termen lung cu utilizarea p-blocantelor după infarct indică un beneficiu pe parcursul a cel puțin 2 până la 3 ani de terapie. Mai multe

TABELUL 34-e4 Definiția și clasificarea hipertensiunii*

hipertensiune arterială

BP, tensiunea arterială.

*La persoanele netratate.

De la Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Eur Heart J 33:1635-1701, 2012.

Descărcare și dincolo

TABELUL 34-10 Indicatori ai aderenței slabe la un regim de medicație

De la Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Eur Heart J 33:1635-1701, 2012.

studiile nerandomizate privind utilizarea pe termen lung a p-blocantelor la pacienții cu un IM anterior nu au reușit să demonstreze un beneficiu.38-39 Aceste date și date similare au ridicat întrebări cu privire la beneficiul p-blocantelor târziu după un IM și au atras atenția asupra lipsei datelor definitive pentru pacienții care supraviețuiesc peste 3 ani după un IM. Cu toate acestea, pe baza avantajului de supraviețuire timpurie al pacienților tratați cu p-blocante în studiile randomizate, acești agenți rămân o opțiune de primă linie pentru terapia preventivă secundară pe tot parcursul vieții la pacienții cu hipertensiune arterială persistentă, tahiaritmii sau funcție ventriculară stângă redusă după un IM. Mai mult, dacă un p-blocant inițiat după un IM este bine tolerat și dacă nu există niciun motiv pentru a întrerupe terapia, probabil că o astfel de terapie ar trebui continuată la majoritatea pacienților care au avut un IM.

Aderarea la terapie

În ciuda dovezilor puternice pentru fiecare dintre aceste terapii, ratele prescripțiilor și aderării la medicamentele cardioprotectoare sunt suboptime.40 Deși aproape 90% dintre pacienți sunt externați cu medicamente adecvate după un IM acut, se observă o scădere constantă a aderenței la medicamente pe o perioadă de 5 ani, iar cele mai multe doze prescrise cu două studii clinice au fost eficacitate substanțial sub două studii clinice. a constatat o îmbunătățire semnificativă pe termen scurt (3 ani) a aderenței la medicamentele cardioprotectoare cu participarea la un program de reabilitare cardiacă,42 dar efectul asupra rezultatului pe termen lung (10 ani) rămâne necunoscut. Astfel, evaluarea clinică de urmărire cu accent pe dozarea medicamentelor și neaderarea este o componentă importantă a programelor de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară.4,5

La evaluarea inițială și la fiecare examinare clinică de urmărire, ar trebui să se facă un istoric al medicației. Este important să vă asigurați că pacienții iau efectiv medicamentele așa cum este prescris și să acordați atenție potențialelor efecte secundare. Medicii ar trebui să întrebe pacienții fără a judeca cât de des opresc dozele. Recunoașterea indicatorilor de slabă aderență la un regim de medicație, rezumați în Tabelul 34-10,

TABELUL 34-11 Strategii simple pentru îmbunătățirea aderenței la regimul de medicație

Oferiți sfaturi clare cu privire la beneficiile și posibilele efecte adverse ale medicamentului, precum și cu privire la durata și momentul administrării.

Luați în considerare obiceiurile și preferințele pacientului.

Reduceți cerințele de dozare la cel mai scăzut nivel posibil.

Întrebați pacienții fără a judeca cum funcționează medicamentul pentru ei și discutați posibilele motive pentru neaderare (de exemplu, efecte secundare, îngrijorări) și acceptabilitatea lor percepută.

Implementați monitorizarea și feedback-ul repetitiv.

În caz de lipsă de timp, introduceți asistenți medicali și/sau asistente medicale ori de câte ori este necesar și fezabil.

În cazul neaderenței persistente, oferiți intervenții comportamentale în mai multe ședințe sau combinate.

De la Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Eur Heart J 33:1635-1701, 2012.

este important ca medicii să ajute la identificarea pacienților care au cea mai mare nevoie de intervenții pentru îmbunătățirea aderenței. O listă de strategii simple pentru îmbunătățirea aderării la regimul de medicație este prezentată în Tabelul 34-11. Este de așteptat ca un accent pe aderența la medicamente să aibă un impact pozitiv asupra rezultatelor pentru pacienții post-IM.6

PROVOCĂRI ACTUALE ÎN REHABILITARE CARDIACĂ ȘI PREVENȚIE SECUNDARĂ

Subgrupuri de pacienți cu nevoi specifice

Deși beneficiile reabilitării cardiace și ale prevenției secundare par a fi consistente între pacienții post-IM, inclusiv sexul și vârsta, anumite subgrupuri merită o atenție specială.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă sistolică cronică este o complicație frecventă a SCA. O revizuire Cochrane a 33 de RCT cu 4740 de participanți a arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilită, cu sau fără un cardioverterdefibrilator implantabil și cu sau fără dispozitiv de terapie de resincronizare cardiacă, vor beneficia de reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții.43 Ghidurile internaționale recomandă reabilitarea cardiacă supravegheată ca o intervenție sigură și benefică pentru pacienții cu insuficiență cardiacă de nivel A de calitate stabilă și clinică43.

Reabilitarea pacientului internat ar putea începe cât mai curând posibil după internarea la spital. Pe măsură ce durata șederii pentru procedurile de decompensare acută și intervenție continuă să scadă, un program structurat de ambulatoriu este crucial pentru dezvoltarea unei abordări pe tot parcursul vieții a prevenirii. Acest lucru poate fi furnizat într-o varietate de setări, cum ar fi clinici de insuficiență cardiacă, setari nonclinice (centre comunitare de sănătate și cabinete medicale generale) sau o combinație a acestora. Reabilitarea cardiacă în ambulatoriu poate fi asigurată, de asemenea, la domiciliu individual, incluzând o combinație de vizite la domiciliu, asistență telefonică, telemedicină sau materiale de autoeducație special dezvoltate.45

Diabet

Diabetul crește riscul de boli cardiovasculare de două până la patru ori, iar bolile cardiovasculare contribuie la aproximativ 70% din decesele în rândul persoanelor cu diabet. Diabetul este foarte frecvent în rândul pacienților care au prezentat SCA (15% până la 20%). Se recomandă ca prezența sau absența diabetului să fie confirmată la toți pacienții cu boală vasculară aterosclerotică.3

Modificările stilului de viață, inclusiv activitatea fizică zilnică, gestionarea greutăţii, controlul tensiunii arteriale și managementul lipidelor sunt recomandate tuturor pacienților cu diabet. Metforminul este un agent farmacologic de primă linie eficient și poate fi util dacă nu este contraindicat. Este rezonabil să se individualizeze intensitatea intervențiilor de scădere a zahărului din sânge pe baza riscului individual de hipoglicemie al pacientului în timpul tratamentului. Inițierea intervențiilor de farmacoterapie pentru atingerea hemoglobinei glicozilate țintă poate fi o abordare rezonabilă. Poate fi luată în considerare o hemoglobină glicozilata țintă de 7% sau mai mică. Obiectivele mai puțin stricte ale hemoglobinei glicozilate pot fi luate în considerare pentru pacienții cu antecedente de hipoglicemie severă, speranță de viață limitată, complicații microvasculare sau macrovasculare avansate sau comorbiditate extinsă sau pentru cei la care obiectivul este dificil de atins în ciuda intervențiilor terapeutice intensive.

Cele două studii de hipoglicemie orale cu cea mai lungă urmărire sunt studiile EXAMINE și SAVOR-TIMI.46-47 EXAMINE au înrolat aproximativ 5500 de pacienți care au suferit recent un SCA și au primit fie alogliptin, fie placebo, iar studiul nu a găsit nicio diferență în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare. Studiul SAVOR-TIMI a comparat saxagliptin și placebo la aproximativ 16500 de subiecți care prezentau un risc crescut de evenimente cardiovasculare, dar care nu au avut recent niciun astfel de evenimente. SAVOR-TIMI nu a arătat nicio diferență în ratele obiectivelor cardiovasculare, dar a găsit un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă care necesită spitalizare.

Persoane în vârstă

Pacienții cardiaci vârstnici sunt adesea excluși de la programele de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară.14 Cu toate acestea, beneficiile reabilitării cardiace și ale prevenirii secundare au fost demonstrate la pacienții mai în vârstă, chiar și la cei cu un nivel ridicat de severitate clinică și afecțiuni comorbide multiple.8 Obiectivele specifice ale programului la pacientul în vârstă includ păstrarea mobilității, independența și funcția mentală, prevenirea/tratarea și îmbunătățirea calității vieții, îmbunătățirea calității vieții și îmbunătățirea anxienței sociale, reintegrare și o revenire la stilul de viață identic sau similar ca înainte de evenimentul lor acut.45

Planificarea și implementarea programelor de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară în grupurile în vârstă necesită un nivel ridicat de îngrijire și sprijin individual, cu o evaluare clinică atentă dincolo de funcția cardiovasculară, inclusiv evaluarea psihosocială și evaluarea stărilor comorbide. Programele rezidențiale de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară pot fi o opțiune adecvată pentru această grupă de vârstă.

Femei

Femeile beneficiază de programe cuprinzătoare de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară la fel de mult ca și bărbații.8 În planificarea și implementarea programelor de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară, următoarele considerații sunt importante. Femeile au mai multe șanse de a fi mai în vârstă și de a avea hipertensiune arterială, diabet, hipercolesterolemie, obezitate și insuficiență cardiacă, precum și efort și capacitate funcțională mai scăzute, în comparație cu pacienții de sex masculin și, prin urmare, pot prezenta un risc cardiac mai mare. Dincolo de impactul bolii cardiace, femeile în vârstă au mai multe șanse să se confrunte cu limitări ale activității fizice și alte afecțiuni comorbide care limitează exercițiul, cum ar fi artrita, osteoporoza și incontinența urinară. La recrutarea în programele de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară, femeile de obicei obțin scoruri mai mici în calitatea vieții legate de sănătate și au mai multe șanse să fie diagnosticate cu tulburări depresive și scoruri mai mari de anxietate.45

Menținerea schimbării comportamentului pe termen lung

Dintre toți pacienții trimiși către reabilitare și prevenire cardiacă, relativ puțini termină programul și mai puțin de 50% mențin un regim de exerciții timp de 6 luni după finalizare.17 Factorii raportați pentru a prezice participarea și aderarea includ percepția bolii, localizarea geografică, prezența sau absența constrângerilor financiare și de muncă, sexul, vârsta și sprijinul social. Depresia și antipatia față de sesiunile de reabilitare în grup sunt asociate în mod specific cu complianța mai puțin favorabilă.48 O analiză Cochrane a intervențiilor pentru îmbunătățirea aderenței a găsit doar opt RCT care au abordat această problemă.17 Intervențiile eficiente au inclus auto-monitorizarea zilnică a activității, planificarea acțiunii și facilitarea aderenței de către personalul de reabilitare cardiacă. Intervențiile care au mai multe fațete sunt probabil mai eficiente. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica intervenții eficiente, în special în grupurile subreprezentate, inclusiv femei, minorități etnice, persoane în vârstă, populații cu risc mai mare și pacienți cu afecțiuni comorbide.

Asigurarea calității

În ciuda recomandărilor, mai puțin de jumătate dintre pacienții cardiaci eligibili beneficiază de reabilitare și prevenție.14'49'50 Monitorizarea sistematică a procesului de livrare și a rezultatelor a fost recomandată pentru a aborda această provocare.5'51 Acreditarea programelor de reabilitare și prevenire cu utilizarea bazelor de date clinice de calitate a fost subliniată ca un instrument important pentru îmbunătățirea practicii clinice și este propusă (figura 324-5). ca acreditarea și asigurarea calității să fie efectuate la nivel de pacient, precum și la nivel de program și furnizor. În Statele Unite, trimiterea către reabilitarea cardiacă a fost adăugată la măsurile de performanță după intervenția percutanată.53 În Regatul Unit, introducerea Auditului național al reabilitării cardiace a dus la o creștere constantă a ratelor de trimitere și înscriere în programe de reabilitare.54 În încercarea de a crește asigurarea calității, acest program național de audit a introdus servicii de raportare a indicatorilor de performanță și servicii de referință bazate pe linii de referință.

Raportarea inadecvată a intervențiilor de reabilitare cardiacă și de prevenție secundară în studiile de cercetare este o problemă substanțială, cu informații esențiale care lipsesc frecvent și, pentru aproape jumătate din toate intervențiile, nu sunt obținute după publicare. Un efort conștiincios de a aborda această problemă ar putea facilita o îmbunătățire a calității intervențiilor de reabilitare cardiacă furnizate în practica clinică.55

opțiunea de acasă. O revizuire sistematică Cochrane a 18 RCT la 1938 de participanți a arătat că reabilitarea cardiacă la domiciliu a fost la fel de eficientă ca și reabilitarea la centru în reducerea mortalității și a morbidității cardiace și în îmbunătățirea riscului coronarian și a calității vieții legate de sănătate.56

Odată cu creșterea accesului la telefoanele mobile și la internet, programele care utilizează o astfel de tehnologie au potențialul de a extinde atât capacitatea, cât și capacitatea de livrare și de a reduce costurile. O meta-analiză a datelor privind utilizarea programelor la domiciliu furnizate prin telemedicină și alte modele a confirmat potențialul unor astfel de beneficii.57 Deși utilizarea tehnologiilor mobile este fezabilă, dovezi mai solide care arată că intervențiile bazate pe internet pot îmbunătăți absorbția și rezultatele clinice în reabilitarea cardiacă sunt necesare înainte de a fi adoptate mai pe scară largă. O revizuire sistematică recentă a modelelor alternative de reabilitare a raportat că, având în vedere costurile și dificultățile de acces la reabilitarea în centru, pacienților ar trebui să li se ofere programe la domiciliu, astfel încât să poată alege modelul care se potrivește cel mai bine nevoilor și preferințelor lor.58 Modelele alternative sunt probabil de o valoare deosebită în populațiile dificil de atins post-IM, care sunt mai rurale, îndepărtate sau diverse din punct de vedere cultural și lingvistic.

Rolul cardiologului

Jelinek și colegii au criticat cardiologii pentru că nu au avut un rol de lider în furnizarea de servicii de reabilitare cardiacă și prevenire secundară.15 Acești investigatori susțin că cardiologii nu au fost implicați în mod tradițional în mod activ în furnizarea unor astfel de servicii sau în procesul de asigurare a calității în curs pentru evaluarea eficacității lor. În plus, cardiologii nu au fost nici consultați și nici implicați în deciziile privind revenirea la muncă a pacienților lor. Majoritatea pacienților care au avut un eveniment cardiac acut primesc urmărire clinică cu un cardiolog o dată la 6 săptămâni după externarea din spital. Grupul lui Jellinek face apel la cardiologi să se „reangajeze” cu procesul de recuperare după o spitalizare legată de infarct miocardic, în măsura în care externarea din spital echivalează cu tăierea „cordului ombilical” de securitate în ceea ce privește suportul clinic perceput – atunci când pacienții sunt cel mai anxioși și deprimați. O astfel de reangajare, cel mai util la aproximativ 2 săptămâni după externarea din spital, ar putea consta inițial în întrebări

despre temerile și așteptările pacientului pentru viitor, cu argumente și recomandări privind reluarea conducerii, a activității sexuale și a muncii, după caz.

În Regatul Unit, unul dintre cele șapte standarde naționale de bază pentru furnizarea de servicii de reabilitare și prevenire este „o echipă multidisciplinară integrată formată din practicieni calificați și competenți, condusă de un coordonator clinic", care ar trebui să includă un cardiolog din spital sau din comunitate.

Modele inovatoare de reabilitare și prevenire

Programele de reabilitare cardiacă și de prevenție secundară trebuie să inoveze și să ofere pacienților o alternativă la modelul tradițional de reabilitare bazat pe centru.6-15 Când pacienților post-IM li se oferă posibilitatea de a alege între cursuri de reabilitare la domiciliu sau la spital, aproape două treimi aleg

REZUMAT

Pacienților care au avut un IM acut ar trebui să li se ofere un program cuprinzător de reabilitare cardiacă și prevenire secundară, care cuprinde antrenamentul fizic/promovarea activității fizice, educație inclusiv managementul factorilor de risc și aderența la medicamente și intervenții psihosociale, inclusiv managementul stresului și tehnici de schimbare a comportamentului. Metaanaliza RCT-urilor arată că măsurile de reabilitare și prevenire pentru pacienții post-IM oferă beneficii importante pentru sănătate, care includ reduceri ale ratelor de mortalitate cardiovasculară și reinterne și îmbunătățiri ale calității vieții legate de sănătate.

În ciuda beneficiilor dovedite ale serviciilor de reabilitare cardiacă și de prevenire secundară, doar o minoritate dintre pacienții eligibili primesc aceste servicii. Strategiile de îmbunătățire a furnizării de servicii dau roade, dar capacitatea modelelor actuale de furnizare a serviciilor de reabilitare și prevenire este insuficientă pentru a oferi astfel de servicii tuturor pacienților eligibili. Sunt necesare noi strategii de livrare care să suplimenteze programele tradiționale de reabilitare și prevenire, bazate pe centre și să extindă acoperirea acestor servicii importante.

Referințe clasice

Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA: Reabilitarea cardiacă după infarctul miocardic. Experiența combinată a studiilor clinice randomizate, JAMA 260:945-950, 1988.

O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, și colab.: O prezentare generală a trialurilor randomizate de reabilitare cu exerciții fizice după infarctul miocardic, Circulation 80:234-244, 1989.

Van Camp SP, Peterson RA: Complicațiile cardiovasculare ale programelor de reabilitare cardiacă ambulatorie, JAMA 256:1160-1163, 1986.

Wenger N, Froelicher E, Smith L și colab.: Reabilitarea cardiacă ca prevenție secundară. Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății și Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Ghid de referință rapidă Clin Pract Guideline Clin 1-23, 1995.

Referințe

Alphin S, Kjoller M, Davidsen M, și colab.: Boala cardiacă ischemică auto-raportată: prevalență, socio-demografie, comportament de sănătate, utilizarea asistenței medicale și calitatea vieții, Open J Prev Med 2:240-248,

2012.

Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al.: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Nursing Cardiovascular, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară, Circulation 115:2675-2682, 2007.

Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO și colab.: AHA/ACCF terapie de prevenire secundară și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation, Circulation 124:2458-2473, 2011.

PerkJ, De Backer G, Gohlke H, et al.: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și de experți invitați), Eur Heart J 33:1635-1701, 2012.

Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al.: Prevenția secundară în managementul clinic al pacienților cu boli cardiovasculare. Componente de bază, standarde și măsuri de rezultat pentru trimitere și livrare: o declarație de politică din secțiunea de reabilitare cardiacă a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară. Avizat de Comitetul pentru Ghid de practică al Societății Europene de Cardiologie, Eur J Prev Cardiol 21:664-681, 2014.

Sandesara PB, Lambert CT, Gordon NF și colab.: Reabilitare cardiacă și reducere a riscului: timpul pentru „rebrand and reinvigorate.”, J Am Coll Cardiol 65:389-395, 2015.

6a. Wenger N, Froelicher E, Smith L și colab.: Reabilitarea cardiacă ca prevenție secundară. Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății și Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Ghid de referință rapidă Clin Pract Guideline Clin 1-23, 1995.

Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ: Eficacitatea reabilitării cardiace bazate pe exerciții post-infarct miocardic: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, Am Heart J 162:571-584.e2, 2011.

Anderson L, Thompson DR, Oldridge N și colab.: Reabilitare cardiacă bazată pe exerciții pentru boala coronariană: revizuire sistematică Cochrane și meta-analiză, J Am Coll Cardiol 67:1-12, 2016.

Pavy B, Iliou MC, Meurin P, și colab.: Siguranța antrenamentului pentru pacienții cardiaci: rezultatele registrului francez al complicațiilor în timpul reabilitării cardiace, Arch Intern Med 166:2329-2334, 2006.

WongWP, Feng J, Pwee KH, et al.: O revizuire sistematică a evaluărilor economice ale reabilitării cardiace, BMC Health Serv Res 12:243, 2012.

Bethell H, Lewin R, Dalal H: Reabilitarea cardiacă în Regatul Unit, Heart 95:271-275, 2009.

Kotseva K, Wood D: Provocarea pentru cardiologie preventivă, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16(Suppl 2):S19-S23, 2009.

Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.: Ghidurile de prevenire cardiovasculară în practica zilnică: o comparație a anchetelor EUROASPIRE I, II și III în opt țări europene, Lancet 373: 929-940, 2009.

Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al.: Reabilitarea cardiacă în Europa: rezultate din Sondajul European de Reabilitare Cardiacă, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 17:410-418, 2010.

Jelinek MV, Thompson DR, Ski C și colab.: 40 de ani de reabilitare cardiacă și prevenire secundară la pacienții cu ischemie post-cardiacă. Suntem încă în pustie? Int J Cardiol 179:153-159, 2015.

Dunlay SM, Witt BJ, Allison TG și colab.: Bariere în calea participării la reabilitarea cardiacă, Am Heart J 158:852-859, 2009.

Karmali KN, Davies P, Taylor F, și colab.: Promoting uptake patients and aderence in cardiac rehabilitation, Cochrane Database Syst Rev(6), 2014. CD007131.

Brown JP, Clark AM, Dalal H, et al.: Educația pacientului în managementul bolii coronariene, Cochrane DatabaseSyst Rev(12), 2011. CD008895.

Whalley B, Rees K, Davies P, et al.: Intervenții psihologice pentru boala coronariană, Cochrane Database Syst Rev(8), 2011. CD002902.

Thombs BD, Ziegelstein RC, Pilote L și colab.: Suprapunerea simptomelor somatice în scorurile Beck Depression Inventory-II în urma infarctului miocardic, Br J Psychiatry 197:61-66, 2010.

Rutledge T, Reis VA, Linke SE și colab.: Depresia în insuficiența cardiacă o revizuire meta-analitică a prevalenței, efectelor intervenției și asocierilor cu rezultatele clinice, J Am Coll Cardiol 48:15271537, 2006.

Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P și colab.: Depresie și boala coronariană: asociere, mecanisme și implicații terapeutice, Psychiatry (Edgmont) 6:38-51, 2009.

Dickens C, Cherrington A, McGowan L: Depresia și calitatea vieții legate de sănătate la persoanele cu boală coronariană: o revizuire sistematică, Eur J Cardiovasc Nurs 11:265-275, 2012.

Dickens C, Katon W, Blakemore A, et al.: Depresia prezice utilizarea îngrijirilor urgente și neprogramate de către persoanele cu afecțiuni pe termen lung? O revizuire sistematică cu meta-analiză, J Psychosom Res 73:334-342, 2012.

Critchley JA, Capewell S: RETRU: Renunțarea la fumat pentru prevenirea secundară a bolii coronariene, Cochrane Database Syst Rev(2), 2012. CD003041.

Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al.: Physician advice for smoking cessation, Cochrane Database Syst Rev(5), 2013. CD000165.

Barth J, Jacob T, Daha I, et al.: Intervenții psihosociale pentru renunțarea la fumat la pacienții cu boală coronariană, Cochrane Database Syst Rev(7), 2015. CD006886.

Cahill K, Stevens S, Perera R și colab.: Intervenții farmacologice pentru renunțarea la fumat: o prezentare generală și meta-analiză de rețea, Cochrane Database Systc Rev(5), 2013. CD009329.

Singh S, Loke YK, Spangler JG și colab.: Riscul de evenimente cardiovasculare adverse grave asociate cu vareniclina: o revizuire sistematică și meta-analiză, CMAJ 183:1359-1366, 2011.

NICE: Servicii de renunțare la fumat: Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire. https://www.nice. org.uk/guidance/ph10, 2008.

Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA: Dieta mediteraneană pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, N Engl J Med 369:676-677, 2013.

NICE: Managementul greutății: servicii de stil de viață pentru adulți supraponderali sau obezi, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire, 2014. https://www.nice.org.uk/guidance/ph53.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 63:2889-20134, .

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după sindroame coronariene acute, N Engl J Med 372:2387-2397, 2015.

Rosendorff C, Lackland DT, Allison M și colab.: Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu boală coronariană: o declarație științifică de la American Heart Association, American

College of Cardiology și American Society of Hypertension, J Am Coll Cardiol 65:1998-2038, 2015.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al.: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, J Am Coll Cardiol 61:e78-e140,

2013.

Fihn SD, Blankenship J. Angiografie și intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici, J Am Coll Cardiol 64:1929-1949, 2014.

Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Beta-blocante și evenimente cardiovasculare la pacienții cu și fără infarct miocardic: analiză post-hoc din studiul CHARISMA, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 7:872-881, 2014.

Huang BT, Huang FY, Zuo ZL și colab.: Meta-analiză a relației dintre terapia beta-blocante orale și rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut care au suferit intervenție coronariană percutanată, Am J Cardiol 115:1529-1538, 2015.

Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS: Aderarea la medicamentele care previn bolile cardiovasculare: metaanaliza pe 376.162 de pacienți, Am J Med 125:882-887.e1, 2012.

Arnold SV, Spertus JA, Masoudi FA și colab.: Dincolo de prescripția de medicamente ca măsurători de performanță: dozarea optimă a medicamentelor de prevenire secundară după infarctul miocardic acut, J Am Coll Cardiol 62:1791-1801, 2013.

Shah ND, Dunlay SM, Ting HH și colab.: Aderența la medicamente pe termen lung după infarctul miocardic: experiența unei comunități, Am J Med 122(961), 2009. e967-e913.

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al.: Exercise-based rehabilitation for heart failure, Cochrane Database Syst Rev(4), 2014. CD003331.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012: Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC, Eur J Heart Fail 14:803-869, 2012.

Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al.: Prevenirea secundară prin reabilitare cardiacă: de la cunoaștere la implementare. Un document de poziție de la Secțiunea de Reabilitare Cardiacă a Asociației Europene de Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 17:1-17, 2010.

Zannad F, Cannon CP, Cushman WC și colab.: Insuficiența cardiacă și rezultatele mortalității la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care iau alogliptin versus placebo în EXAMINE: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, Lancet 385:2067-2076, 2015.

Scirica BM, Braunwald E, Raz I și colab.: Insuficiență cardiacă, saxagliptin și diabet zaharat: observații din studiul randomizat SAVOR-TIMI 53, Circulation 130:1579-1588, 2014.

Turk-Adawi KI, Oldridge NB, Tarima SS, et al.: Pacienții cu reabilitare cardiacă și factori organizaționali: ce ține pacienții în programe? J Am Heart Assoc 2:e000418, 2013.

Aragam KG, Dai D, Neely ML și colab.: Lacune în referirea la reabilitarea cardiacă a pacienților supuși unei intervenții coronariene percutanate în Statele Unite, J Am Coll Cardiol 65:2079-2088, 2015.

Thomas RJ: Decalajul în referirea la reabilitarea cardiacă: o problemă bazată pe sistem cu soluții bazate pe sistem, J Am Coll Cardiol 65:2089-2090, 2015.

Thomas RJ, King M, Lui K, și colab.: Actualizare AACVPR/ACCF/AHA 2010: Măsuri de performanță privind reabilitarea cardiacă pentru trimiterea către servicii de reabilitare cardiacă/prevenție secundară aprobate de Colegiul American al Medicilor în Piept, Colegiul American de Medicină Sportivă, Asociația Americană de Terapie fizică, Asociația Canadiană de Reabilitare Cardiacă și Asociația Europeană de Prevenție Cardiacă, Asociația Europeană pentru Reabilitare Cardiacă și Clinică Prevențională. Reabilitare, Fundația Inter-Americană a Inimii, Asociația Națională a Specialiștilor Asistentelor Clinice, Asociația Asistentelor Preventive Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, J Am Coll Cardiol 56:1159-1167, 2010.

Zwisler AD, Bjarnason-Wehrens B, McGee H, et al.: Pot fi îmbunătățite nivelul de educație, acreditarea și utilizarea bazelor de date în reabilitarea cardiacă? Rezultatele sondajului European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey, Eur J Prev Cardiol 19:143-150, 2012.

Nallamothu BK, Tommaso CL, Anderson HV, et al.: Măsuri de performanță PCPI/NCQA 2013 convocate de ACC/AHA/SCAI/AMA pentru adulții supuși unei intervenții coronariene percutanate: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Performance Measures, Societatea pentru Performanță Medicală, Asociația Americană de Intervenție, Asociația Americană de Intervenție, Angiografie și Angiografie Americană Îmbunătățire și Comitetul Național pentru Asigurarea Calității, J Am Coll Cardiol 63:722-745, 2014.

Dalal H, Doherty P, Taylor RS: Reabilitare cardiacă, BMJ 351:h5000, 2015.

Abell B, Glasziou P, Hoffmann T: Raportarea și replicarea studiilor de reabilitare cardiacă bazată pe exerciții: știm ce au făcut de fapt cercetătorii? Circ Cardiovasc Qual Outcomes 8:187-194, 2015.

Taylor RS, Dalal H, Jolly K și colab.: Reabilitare cardiacă la domiciliu versus reabilitare la centru, Cochrane Database Syst Rev(8), 2010. CD007130.

Neubeck L, Redfern J, Fernandez R și colab.: Intervenții de telesănătate pentru prevenirea secundară a bolii coronariene: o revizuire sistematică, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16:281-289, 2009.

Clark RA, Conway A, Poulsen V, et al.: Modele alternative de reabilitare cardiacă: o revizuire sistematică, Eur J Prev Cardiol 22:35-74, 2015.

Practică clinică Controversa J

Terapia antiplachetă după infarct miocardic v

Marc P. Bonaca, Marc S. Sabatine și David A. Morrow

INTRODUCERE

Infarctul miocardic (IM) este cauzat de aterotromboză (vezi capitolul 3), trombocitele jucând un rol esențial în debutul inițial al IM și reapariția acestuia. Terapia antiplachetă vizează acest element cheie în patobiologia evenimentelor ischemice cardiovasculare. Pacienții care au suferit un IM au un risc crescut susținut pentru evenimente ischemice recurente și, prin urmare, au potențialul de a beneficia de terapia antiplachetă pe termen lung ca parte a managementului preventiv secundar (Figurile 35-1 și 35-2). Tratamentul antiagregant plachetar, cu toate acestea, crește și riscul de sângerare. În consecință, tipul, intensitatea și durata terapiei antiplachetare după IM ar trebui adaptate în funcție de riscul pacientului de evenimente ischemice ulterioare și de sângerare. Acest capitol ia în considerare rațiunea terapiei antiplachetare pentru prevenirea secundară pe termen lung la pacienții cu IM, trece în revistă studiile cu agenți și strategii specifici și descrie aplicarea dovezilor din studiile clinice în practica reală.

EPIDEMIOLOGIA ATEROTROMBOZE RECURRENTE

Infarctul miocardic ca marker al riscului aterotrombotic pe termen lung

Evenimentele aterotrombotice, inclusiv IM și accidentul vascular cerebral ischemic, rămân un factor principal care contribuie la morbiditate și mortalitate la nivel mondial (vezi capitolul 2). Dintre pacienții cu ateroscleroză stabilită, cei care au suferit un eveniment ischemic trombotic acut anterior au activarea susținută a coagulării (Figura 35-3) și prezintă un risc mai mare decât cei fără antecedente de astfel de eveniment.1 Astfel, antecedentele de IM spontan (tip 1) anterioare marchează prezența unei stări de boală subiacente predispunând pacientul la un eveniment spontan la un eveniment trombotic recidivant.

Mai multe seturi de date observaționale moderne au caracterizat riscul ischemic pe termen lung la pacienții cu aterotromboză anterioară. O analiză a datelor pentru 64.977 de pacienți

stabili în ambulatoriu înscriși în Registrul REACH (REDUCEREA Aterotrombozei pentru Sănătate Continuă) a evaluat riscul de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral pe o perioadă de 4 ani, pe baza unui istoric clinic fie al factorilor de risc cardiovascular, fie al aterosclerozei cunoscute, dar nici al unui eveniment ischemic anterior, sau al unui eveniment ischemic anterior (Figura2235-4). evenimentul a avut cel mai mare risc de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral la 4 ani (18,3%), comparativ cu pacienții cu ateroscleroză stabilă (12,2%) sau doar cu factori de risc (9,1%). Deși acest risc a fost mai mare pentru cei în decurs de 1 an de la evenimentul lor (21,1%), acesta a rămas crescut pentru acei pacienți care au supraviețuit mai mult de un an de la cel mai recent eveniment (17,2%).2

Riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare majore recurente după infarct miocardic a fost caracterizat într-un registru suedez care a inclus 97.254 de pacienți care au supraviețuit după spitalizare pentru un infarct miocardic3. În plus, 4,2% dintre pacienți au murit din cauze noncardiovasculare - aproximativ o treime din rata deceselor din cauze cardiovasculare. Pentru acei pacienți care au supraviețuit la 1 an după IM fără un eveniment recurent, rata deceselor cardiovasculare ulterioare, IM sau accident vascular cerebral a fost de 20% pe 3 ani. Deși IM recurent a fost cel mai frecvent eveniment (40,8% din populație), proporțiile relative de deces cardiovascular (40,6%) și accident vascular cerebral (18,6%) au fost mai mari decât cele din primul an.3 Predictorii independenți ai evenimentelor recurente au inclus vârsta, IM anterior, accidentul vascular cerebral anterior și diabetul. Alte registre naționale au estimat rate similare ajustate ale IM recurent ulterior, accident vascular cerebral sau deces, variind

Anii 1990-2000 „Protejați stentul” Durata legată de plasarea stentului

Dincolo de 2000

„Prevenirea secundară pe termen lung”

Durată potențial nedeterminată

Terapia antiplachetă după infarctul miocardic

FIGURA 35-1 Evoluția rolului inhibiției P2Y12 adăugate la aspirina la pacienții cu infarct miocardic (IM) anterior. BCV, boli cardiovasculare; DES, stent cu eliberare de medicament.

FIGURA 35-2 Riscul de evenimente ischemice în timp la pacienții care prezintă infarct miocardic spontan (IM). IAM, IM acut.

de la 16,7% la 21,3% la 3 ani la pacienții care au supraviețuit 1 an de la MI.4

Tipuri de evenimente aterotrombotice la pacienții stabili cu infarct miocardic anterior

Deoarece ateroscleroza este o afecțiune sistemică, pacienții cu boală simptomatică în orice pat vascular prezintă un risc crescut de evenimente aterotrombotice sistemice. În registrul REACH, atunci când sunt stratificați în funcție de patul vascular simptomatic, comparativ cu pacienții cu factori de risc singuri, pacienții cu ateroscleroză stabilită prezentau un risc mai mare de deces cardiovascular, IM, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru aterotromboză, indiferent de patul vascular simptomatic și au fost la cel mai mare risc atunci când paturi vasculare multiple erau simptomatice5.

La pacienții care se prezintă cu IM acut, riscul de complicații ischemice precoce este în general legat de leziunea coronariană vinovată sau de intervențiile coronariene asociate.

intervenția coronariană percutanată (ICP), precum și tromboza stentului (MI de tip 4b).10 După externare, însă, riscul de complicații legate de stent scade, în timp ce riscul de evenimente spontane recurente rămâne relativ constant11 (vezi Figura 35-2). Mai mult decât atât, într-un studiu al evenimentelor cardiovasculare care au apărut după PCI cu succes la 697 de pacienți cu sindrom coronarian acut (SCA), ratele evenimentelor recurente legate de leziunea vinovată și de leziunile nevinovate au fost similare (Figura 35-5). instabilitate; inclusiv fibroateromul cu capac subțire (vezi capitolul 10).12

Studiile clinice care au înrolat pacienți stabili cu infarct miocardic anterior au adjudecat prospectiv infarct miocardic recurent și au aplicat sistemul de clasificare a Definiției Universale a IM pentru a clasifica evenimentele în funcție de etiologia lor (vezi Capitolul 1). În astfel de cohorte de pacienți stabili, IM recurente sunt predominant evenimente spontane noi (IM de tip 1, 78%), cu frecvențe relative mai scăzute de ischemie la cerere (IM de tip 2, 10%), IM asociat PCI sau tromboză stent (IM de tip 4, 12%). evenimente legate în primul rând de leziunea vinovată și intervenția coronariană cu cele care apar în principal în cadrul rupturii plăcii de novo în altă parte a arborelui coronarian (vezi Figura 35-2). Este probabil ca acest tipar să persistă în următorii ani, în special pe măsură ce riscul procedural și complicațiile legate de stent continuă să scadă odată cu îmbunătățirea tehnologiei.

În plus față de riscul lor de infarct miocardic spontan, pacienții cu infarct miocardic anterior prezintă un risc mai mare pe termen lung de accident vascular cerebral ischemic. Pe măsură ce pacienții supraviețuiesc dincolo de primul an după IM, proporția evenimentelor cardiovasculare recurente care sunt accidente vasculare cerebrale ischemice rămâne similară sau crește; de exemplu, în registrul REACH, proporția evenimentelor care au fost accidente vasculare cerebrale ischemice a fost de 13,4% în decurs de 1 an după infarct miocardic, crescând la 18,6% după 1 an după infarct miocardic2.

FIGURA 35-5 Ratele deceselor cardiovasculare (CV), stop cardiac, infarct miocardic sau reinterne pentru angină instabilă sau progresivă (evenimente CV adverse majore) legate de leziuni vinovate (CL), leziuni nevinovate (NCL) și evenimente de origine nedeterminată. Evenimentele legate de CL au fost cele considerate ca fiind boală recurentă la locurile leziunilor vinovate tratate inițial; Evenimentele legate de NCL au fost considerate a fi la locurile de leziuni non-vinovate. Unii pacienți au avut atât evenimente legate de CL, cât și evenimente legate de NCL, iar unii pacienți au avut mai multe evenimente legate de CL, mai multe evenimente legate de NCL sau ambele la momente diferite (caz în care primul eveniment este reprezentat în curba

timp până la eveniment). (Adaptat de la Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene. N Engl J Med 364:226-235, 2011.)

de accidente vasculare cerebrale incidente apar ca primele accidente vasculare cerebrale la pacienții cu ateroscleroză.14-15

Motivația terapiei antiplachetare pentru prevenirea secundară pe termen lung

Deoarece ateroscleroza este o boală sistemică și pacienții cu antecedente de IM prezintă un risc crescut pe termen lung de evenimente aterotrombotice spontane în teritoriile vasculare, sunt necesare strategii care utilizează terapii preventive sistemice pentru a reduce acest risc. Componentele prevenției secundare medicale vizează procese specifice implicate în patobiologia aterotrombozei - inclusiv dislipidemia și inflamația și activarea atât a cascadei de coagulare, cât și a trombocitelor (vezi capitolul 13).

Strategiile de prevenire secundară pentru a reduce riscul aterotrombotic includ intervenții în stilul de viață, scăderea lipidelor, scăderea tensiunii arteriale și terapia antitrombotică

(vezi capitolul 34). Deși atât strategiile antiplachetare orale, cât și cele anticoagulante au fost studiate pentru prevenirea secundară, anticoagulantele în doze terapeutice tradiționale au dus, în general, la sângerări excesive și în prezent nu sunt utilizate de rutină în acest scop. Cu toate acestea, studiile care evaluează anticoagulante în doze foarte mici au demonstrat eficacitatea atunci când astfel de agenți sunt adăugați la terapia antiagregantă plachetar la pacienții cu SCA, iar studiile viitoare în populații stabile pot extinde utilizarea acestei strategii la prevenirea secundară pe termen lung (vezi capitolul 21). beneficii pentru prevenirea secundară pe termen lung.

PROCEDE CLINICE DE TERAPIE ANTIPLACHETARĂ PENTRU PREVENȚIE SECUNDARĂ DUPĂ INFARCTUL MIOCARDICII

Aspirină

Aspirina a fost studiată pentru reducerea riscului ischemic în mai multe studii randomizate și analizată într-o meta-analiză realizată de Antithrombotic Trialists' Collaborative. În iterațiile timpurii ale meta-analizei, au fost combinate un total de 287 de studii randomizate, controlate care au implicat 135.000 de pacienți în studii cu o varietate de agenți antiplachetari și au arătat o reducere a 36 de evenimente vasculare grave prevenite la 1000 de pacienți cu infarct miocardic anterior tratați timp de 2 ani (Figura 375-6A, care s-a concentrat în mod specific pe analiza eficacității și mai recent). siguranța aspirinei pentru prevenirea primară și secundară a inclus 6 studii la pacienți cu IM anterior și 10 studii la pacienți cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT).18 În populația de prevenire secundară, aspirina a redus riscul oricărui eveniment vascular grav cu 19% (raportul de risc [HR], 0,81; 95%, cu un interval de încredere 0,0875% [IC], un interval de încredere 0. reducerea cu 1,49% pe an față de placebo. Au existat reduceri consistente ale mortalității coronariene, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral ischemic.18

Într-un studiu care a luat în considerare siguranța terapiei antiplachetare, aspirina a crescut riscul de sângerare extracraniană majoră, în primul rând gastrointestinală (creștere a riscului absolut de 0,4% pe an19) și accident vascular cerebral hemoragic (creștere a riscului absolut de 0,01% pe an). populației.18 Deși doza optimă de aspirină pentru prevenirea secundară pe termen lung nu a fost stabilită definitiv, dovezile agregate favorizează dozele de aspirină de 75 până la 162 mg zilnic. Studiul CURRENT-OASIS 7 a evaluat dacă aspirina în doză mare (300 până la 325 mg pe zi) este superioară aspirinei în doză mică (75 până la 100 mg pe zi) timp de 30 de zile la pacienții care prezintă SCA (vezi Figura 35-6B). IM, sau accident vascular cerebral cu doză mare versus mică de aspirină (HR, 0,97; 95% CI, 0,86 până la 1,09; P = 0,61); cu toate acestea, ratele de sângerare gastrointestinală majoră (P = 0,04) și de sângerare minoră (P = 0,04) au fost mai mari.20 Aceste date indică faptul că beneficiul ischemic al aspirinei este obținut la o doză mică (100 mg sau mai puțin pe zi) și că dozele mai mari au ca rezultat mai multe sângerări.

Inhibitori P2Y12

Sunt disponibile terapii orale pentru inhibarea receptorului trombocitar P2Y12 adenozin difosfat (ADP). Fiecare dintre agenții orali disponibili (clopidogrel, prasugrel și ticagrelor) sunt descriși în Capitolul 19 (vezi Figura 19-2 și Tabelul 19-1). Thienopiridine clopidogrel de a doua generație a fost studiat față la cap împotriva aspirinei ca monoterapie pentru prevenirea secundară în cazul Clopidogrel la Pacienții Ischimici la Aspirina (CAE) Un total de 19.185 de pacienți cu boală vasculară aterosclerotică stabilă (6302 în subgrupul IM și 8446 cu IM anterior) au fost repartizați aleatoriu să primească fie clopidogrel 75 mg pe zi, fie aspirină 325 mg zilnic, cu perioade de urmărire cuprinse între 1 și 3 ani. La o medie de 1,91 ani de urmărire, clopidogrelul a fost superior aspirinei pentru reducerea compusului de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral (reducerea riscului relativ, 8,7%; P = 0,043), cu o reducere modestă a riscului absolut (ARR) de 0,51%. Atunci când subgrupurile au fost evaluate pe baza patului vascular simptomatic (boală arterială periferică, infarct miocardic anterior, boală cerebrovasculară), beneficiul a părut a fi cel mai puternic la pacienții cu boală arterială periferică, deși eterogenitatea statistică între grupuri a lipsit.21 Atunci când a fost studiat la pacienții cu SCA, adăugarea de clopidogrel la aspirină a redus rata de recidivă a evenimentelor cardiovasculare30 prin primele luni2 și prin reapariția evenimentelor majore în primele zile21. 20%, în funcție de obiectivul final și dacă populația a avut SCA fără supradenivelare de ST (NSTE) sau ST-denivelare (vezi capitolul 19).8,9 Deși durata tratamentului a fost de 3 până la 12 luni după NSTE-ACS, curbele de supraviețuire au demonstrat o separare continuă pe parcursul urmăririi, sugerând un beneficiu continuu în timp, comparativ cu variabile mai puternice22. clopidogrelul la pacienții care se prezintă cu SCA au publicat analize de reper consecvente care arată beneficiile regimurilor mai puternice chiar și atunci când sunt marcate la momente ulterioare.23,24.

Procesul CHARISMA

Beneficiile adăugării unui inhibitor P2Y12 la aspirina în SCA au ridicat ipoteza că o astfel de strategie poate fi, de asemenea, benefică la pacienții stabili cu factori de risc fie pentru prevenirea secundară pe termen lung, fie pentru prevenirea primară. Această ipoteză a fost testată în studiul Clopidogrel și Aspirina versus Aspirina Doar pentru Prevenirea Evenimentelor Aterotrombotice (CHARISMA).

placebo potrivire, toți primind aspirină (75 până la 162 mg pe zi), pe o perioadă medie de 28 de luni. În general, nu a existat un beneficiu semnificativ al adăugării de clopidogrel la aspirină pentru reducerea decesului cardiovascular, a infarctului cerebral sau a accidentului vascular cerebral (raportul de risc [RR], 0,93; P = 0,22) (Figura 35-7), dar a existat mai multă sângerare (pentru sângerare severă: creștere a riscului absolut [IRA], 0,5%; P = .8%; < .001). O interacțiune marginal semnificativă (interacțiunea P = 0,045) pentru eficacitate a fost observată atunci când subiecții populației au fost subclasificați

dacă boala simptomatică a fost prezentă inițial sau nu. Subiecții cu boală simptomatică (prevenție secundară) au părut să beneficieze (HR, 0,88; IC 95%, 0,77 până la 0,998; P = 0,046), în timp ce printre cei care erau asimptomatici (prevenție primară), a fost evidentă o tendință spre vătămare (creștere cu 20% a ratei obiectivului primar; eficacitatea și

siguranța aspirinei și clopidogrelului pentru prevenirea secundară mai detaliat.26 În lotul de 9478 de pacienți cu IM anterior,

boală arterială periferică sau accident vascular cerebral ischemic, a fost observată o reducere semnificativă a decesului cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral (HR, 0,83; IC 95%, 0,72 până la 0,96; P = 0,01), cu cea mai mare magnitudine a beneficiului observat la cei cu IM anterior (HR, 0,77; 95,1% CI, 0,95,1 la 0,96%; (Figura 35-e1).26 Deși de natură exploratorie, aceste date susțin ipoteza că o combinație de aspirină și inhibarea P2Y12 ar fi eficientă pentru prevenirea secundară pe termen lung la pacienții cu IM anterior.

Procesul DAPT

Studiul Dual Antiplatlet Therapy after Drug Eluting (DAPT) a fost conceput pentru a evalua dacă DAPT prelungit ar reduce riscul trombotic după stentarea coronariană.27 Pacienții supuși stentului coronarian au fost tratați cu

Placebo + ASA

FIGURA 35-7 Moarte cardiovasculară, infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral la 30 de luni cu clopidogrel și aspirină (portocalie) față de aspirina singură (albastru) la pacienții cu ateroscleroză stabilă sau factori de risc. ASA, acid acetilsalicilic; RRR, reducerea riscului relativ. (Din Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel și aspirina versus aspirina în monoterapie pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice. N Engl J Med 354:1706-1717, 2006.)

DAPT (fie cu clopidogrel, fie cu prasugrel) timp de 12 luni, iar apoi cei care tolerau terapia și nu au experimentat niciun eveniment au fost ulterior selectați aleatoriu pentru a li se retrage inhibitorul P2Y12 sau pentru a continua pentru încă 18 luni. proceduri pentru angina pectorală stabilă (38%) sau alte motive (20%). Clopidogrel a fost inhibitorul P2Y12 utilizat în 65%, iar prasugrel a fost utilizat în 35%. În ansamblu, studiul a arătat o reducere semnificativă atât a obiectivelor coprimare ale trombozei stent (0,4% față de 1,4%; HR, 0,29; 95% CI, 0,17 până la 0,48; P < 0,001) și a compusului de deces, IM sau accident vascular cerebral (4,3% față de 5,9%; 7%; CI, 0,59 până la 0,85 P < 0,001)27 (Figura 35-8). Sângerarea a crescut cu DAPT (rata de sângerare moderată sau severă definită de GUSTO, 2,5% față de 1,6%; P = 0,001).27

O analiză ulterioară de subgrup a evaluat eficacitatea și siguranța continuării DAPT versus retragerea la cei 3576 de subiecți cu antecedente de IM (prevenție secundară) în comparație cu cei fără un IM anterior. Pacienții cu infarct miocardic anterior au fost mai predispuși să primească prasugrel (34% față de 31%).28 Anchetatorii studiului au observat o magnitudine semnificativ mai mare a beneficiului DAPT (interacțiunea P, 0,03) la pacienții

cu IM (3,9% față de 6,8%; P < 0,001) decât la pacienții fără IM (4,4% față de 2,8%, o creștere a P = 5,3). Ratele de sângerare moderate sau severe definite de GUSTO cu DAPT au fost similare în ambele populații, cu o IRA de 1,1% la pacienții cu IM (P = 0,005) și 0,9% la cei fără IM (P = 0,00 7).28 Aceste constatări ale subgrupului sunt în concordanță în concept cu cele de la CHARISMA, sugerând că cei mai mulți pacienți cu inhibitor anterior au un IM2 și prelungesc tratamentul12. poate exista mai puțin beneficiu sau chiar rău la pacienții cu doar factori de risc sau boală coronariană stabilă și fără antecedente de IM.28

Nr. la risc:

Tienopiridină

Placebo

FIGURA 35-8 Deces, infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral la 33 de luni de la intervenția coronariană. Pacienții care au fost fără evenimente și care au tolerat terapia au fost selectați aleatoriu la 12 luni pentru a continua inhibarea P2Y12 și aspirina (albastru) sau pentru a opri inhibarea P2Y12 (verde). În luna 30, pacienții selectați aleatoriu să continue la 12 luni (albastru) au oprit și inhibarea P2Y12. (Adaptat după Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al: Douăsprezece sau 30 de luni de terapie antiplachetă duală după stenturi cu eluție de medicamente. N Engl J Med 371:2155-2166, 2014.)

FIGURA 35-e1 Deces cardiovascular (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral la 30 de luni cu clopidogrel și aspirină (portocaliu) comparativ cu aspirina în monoterapie (albastru) la pacienții cu IM anterior. ASA, acid acetilsalicilic; HR, raportul hazardului. (Adaptat de la Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al: Pacienții cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică în studiul CHARISMA. J Am Coll Cardiol 49:1982-1988, 2007.)

Terapia antiplachetă după infarctul miocardic

Procesul PEGASUS-TIMI54

Studiul Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu atac de cord anterior utilizând Ticagrelor în comparație cu placebo pe fondul aspirinei-tromboliza în infarctul miocardic 54 (PEGASuS-TIMI 54) a fost conceput pentru a aborda ipoteza că terapia antiplachetă prelungită duală este benefică pentru pacienții anteriori cu infarct miocardic anterior29. criteriul principal al antecedentelor de IM spontan cu 1 până la 3 ani înainte de înscriere. În plus, pacienții trebuiau să aibă cel puțin o caracteristică cu risc ridicat pentru complicații ischemice (vârsta de 65 de ani sau mai mult, diabet zaharat care necesită medicație, un al doilea infarct miocardic anterior, boală coronariană multivasală sau disfuncție renală non-terminală) și să nu aibă factori de risc specifici pentru sângerare (antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau tumoare intracraniană, hemoragie intracraniană anormală sau hemoragie intracraniană a sistemului nervos central; sângerare gastrointestinală în ultimele 6 luni sau intervenție chirurgicală majoră în ultimele 30 de zile). Pacienții au fost repartizați aleatoriu să primească una dintre cele două doze de ticagrelor, antagonist non-tienopiridină P2Y12 sau un placebo potrivit, toți pacienții primind aspirină în doză mică. Cele două doze studiate au fost o doză de 90 mg, care s-a dovedit a fi superioară clopidogrelului în cazul SCA,24 și o doză de 60 mg, care nu fusese studiată anterior la om și care se anticipa că va oferi un profil de tolerabilitate mai bun în comparație cu doza de 90 mg. La o medie de 33 de luni, ambele doze de ticagrelor au redus semnificativ compozitul decesului cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral (doză de 60 mg: HR, 0,84; IC 95%, 0,74 până la 0,95; P = 0,004; doza de 90 mg: HR, 0,7%; 95% CI, 0,86; = 0,008) (Figura 35-9).30 Eficacitatea ticagrelorului a fost consecventă pentru toate componentele obiectivului primar, inclusiv accidentul vascular cerebral și decesul cardiovascular, precum și MI.30 Ambele doze au crescut semnificativ sângerarea majoră TIMI (doză de 60 mg: HR, 2,32; P < 0,001; < P, 90-mg; .001), fără un exces semnificativ de sângerări fatale sau intracraniene.30 Pe baza datelor din acest studiu, pentru fiecare 10.000 de pacienți care au început tratamentul, 40 de evenimente ale obiectivului primar ar fi

prevenite cu doza de 90 mg și 42 cu doza de 60 mg. Această eficacitate ar avea un cost de 41 de sângerări majore TIMI cu doza de 90 mg și 31 cu doza de 60 mg.

Analiza grupată a studiilor P2Y12

Rezultatele subgrupului anterior-MI CHARISMA, subgrupului anterior-MI DAPT și PEGASUS-TIMI 54 au fost reunite împreună cu cele ale subgrupurilor MI în mai multe alte studii într-o meta-analiză care evaluează DAPT prelungit (N = 20.203) cu un inhibitor P2Y12 plus aspirină versus aspirina în monoterapie (N = 232)13 pentru prevenirea secundară (N = 232)13. studii individuale, analiza grupată a arătat o reducere semnificativă a compoziției decesului cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral cu DAPT prelungit (Figura 35-10). De importanță, în această analiză comună cu o putere statistică mai mare, adăugarea unui inhibitor P2Y12 la aspirina a redus semnificativ ratele pentru fiecare dintre componentele individuale ale obiectivului, inclusiv IM, accident vascular cerebral, precum și moartea CV în monoterapie (P = 0,03) (Figura 35-e2). Siguranța a fost în concordanță cu cea din studiile individuale, detaliile fiind prezentate într-o secțiune ulterioară (Figura 35-11).

Antagoniști ai receptorilor activați de protează

Receptorul 1 activat de protează (PAR-1), care este receptorul primar pentru trombină pe trombocitele umane, a fost, de asemenea, testat ca țintă pentru prevenirea secundară.32 Vorapaxar, un antagonist competitiv oral al PAR-1, a fost studiat atât în SCA, cât și în mediul de prevenire secundară.33-34. Studiul 2P)-Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) 50 a repartizat aleatoriu o populație largă de pacienți cu boală vasculară aterosclerotică (IM anterior, boală arterială periferică simptomatică sau accident vascular cerebral ischemic) să primească sulfat de vorapaxar 2,5 mg pe zi sau un tratament adecvat cu placebo, la discreție,3. medici și a inclus monoterapia antiplachetă, precum și DAPT cu aspirină și clopidogrel.

FIGURA 35-9 Decesul cardiovascular (CV), infarct miocardic (IM) sau accident vascular cerebral la 2 ani la pacienții cu antecedente de IM (cu 1 până la 3 ani anterior) repartizați aleatoriu unui regim de ticagrelor 60 mg de două ori pe zi (albastru), ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (roșu) sau placebo (verde). Toți pacienții au primit aspirină în doză mică. (Adaptat de la Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al: Long-term use of ticagrelor In patients with prior myocardial Infarct. N Engl J Med 372:1791-1800, 2015.)

Aspirina extinsă

DAPT Singur

r

P = 0,03

0,2 0,5 1 2

Extended DAPT Better Aspirina Alone Better

Raportul de risc (IC 95%)

0,82 (0,57-1,18)

1,00 (0,61-1,64)

■ 0,36 (0,01-8,69)

0,67 (0,31-1,44)

1,00 (0,55-1,83)

0,85 (0,71-1,00)

0,85 (0,74-0,98)

1

35

FIGURA 35-e2 Moarte cardiovasculară cu terapie dublă antiplachetă prelungită cu aspirină și un inhibitor P2Y12 adăugat la aspirină versus aspirină singură pentru prevenirea secundară pe termen lung după infarctul miocardic. (Adaptat de la Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al: Terapia antiplachetă duală pe termen lung pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare în subgrupul de pacienți cu infarct miocardic anterior: o meta-analiză colaborativă a trialurilor randomizate. Eur Heart J 37[4]:390-399, 2016).

Terapia antiplachetă după infarctul miocardic

Tromboză (Def/Prob)

FIGURA 35-10 Ratele rezultatelor ischemice cu terapia duală antiplachetă prelungită cu aspirină și un inhibitor P2Y12 (albastru) față de aspirina singură (verde) pentru prevenirea secundară pe termen lung după infarctul miocardic. CV, Cardiovasculare; MACE, eveniment cardiac advers major; RR, raportul de risc.

Terapia antiplachetă după infarctul miocardic

FIGURA 35-11 Ratele rezultatelor de siguranță cu terapia dublă antiplachetă extinsă cu aspirină și un inhibitor P2Y12 (albastru) față de aspirina singură (verde) pentru prevenirea secundară pe termen lung după infarctul miocardic. CV, Cardiovasculare; ICH, hemoragie intracraniană; NS, nesemnificativ; RR, risc relativ.

În general, vorapaxar a redus semnificativ obiectivul principal de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral (HR, 0,87; IC 95%, 0,80 până la 0,94; P < 0,001) la 3 ani. Vorapaxar a crescut rata sângerării, inclusiv sângerare moderată sau severă definită de GUSTO (0,1,7% pe an, HR, 1,7% pe an). 1,66; IC 95%, 1,43 până la 1,93; P < 0,001) și hemoragie intracraniană (HR, 1,94; IC 95%, 1,39 până la 2,70; P < 0,001). A existat eterogenitate în riscul hemoragiei intracraniene cu vorapaxar prin patul vascular simptomatic, cu cel mai mare risc la cei cu antecedente de AVC (IRA, 1,5%; 2,4% cu vorapaxar versus 0,9% cu placebo; P < 0,001) comparativ cu cei fără antecedente de accident vascular cerebral (ARI, 0,062% grupa vorapaxar versus 0,9% cu placebo; 0,4% cu placebo; P = .049).33 Ca urmare, medicamentul a fost aprobat ulterior pentru utilizare clinică pe baza eficacității sale generale; totuși, vorapaxarul este contraindicat la pacienții cu accident vascular cerebral sau AIT anterior, din cauza riscului crescut de hemoragie intracraniană la acea populație.35

În subgrupul de 17.779 de pacienți cu infarct miocardic anterior (inclusiv cei cu accident vascular cerebral anterior/AIT), vorapaxar a redus rata obiectivului primar cu 20%, traducându-se la un ARR de 1,6% la 3 ani (0,53% pe an) (Figura 35-12) în combinația de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral atunci când este adăugată la un accident vascular cerebral (spiringo98%) și un accident vascular cerebral. (78%).36 Vorapaxar a redus, de asemenea, incidența primului AVC ischemic și a trombozei de stent.37-38 Sângerarea moderată sau severă definită de GUSTO a fost crescută cu vorapaxar, cu un IRA de 1,3% la 3 ani (0,43% pe an; HR, 1,61; IC, 1,95%; .001). Ca și în studiile DAPT, ratele hemoragiei intracraniene (0,6% față de 0,4%; HR, 1,54; 95% CI, 0,96 până la 2,48; P = 0,076) și sângerări fatale (0,2% față de 0,1%; HR, 1,57% P, 0,095% P, 0,095; .30) au fost scăzute și nu sunt semnificativ diferite între grupurile de tratament randomizate.36 Rezultatul net al mortalității de toate cauzele, IM, accident vascular cerebral sau sângerare severă definită de GUSTO la 3 ani a fost redus semnificativ cu vorapaxar în populația post-IM (ARR, 1,3%; HR, 0,86; 95,5% CI, 0,95%, 0,0,0,0,0,0,0). De notat, vorapaxar a avut o eficacitate constantă în reducerea deceselor cardiovasculare, a infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral la pacienții planificați pentru aspirină.

monoterapie (HR, 0,75; 95% CI, 0,60 până la 0,94; P = 0,011) și cele planificate pentru DAPT cu aspirină și clopidogrel (HR, 0,80; 95% CI, 0,70 până la 0,91; P < 0,001).39 utilizare (interacțiunea P, .37). Această analiză a confirmat că antagonismul PAR-1 a fost eficient pentru prevenirea secundară după IM atunci când este adăugat la aspirină în monoterapie sau DAPT cu aspirină și clopidogrel.

Sângerare cu terapia antiplachetă pe termen lung

Monoterapia cu aspirină crește riscul de sângerare, în primul rând sângerare gastrointestinală dar și hemoragie intracraniană. Deși ratele variază în studiile de prevenție secundară, în analize dedicate, se estimează că aspirina provoacă un exces de 4 sângerări gastrointestinale majore la 1000 de pacienți pe an de terapie.19 Creșterea accidentului vascular cerebral hemoragic a fost estimată la 1 la 2500 de pacienți pe an de terapie.40

Adăugarea de clopidogrel la aspirină la pacienții stabili tratați în studiul CHARISMA a dus la creșterea sângerării moderate sau severe GUSTO, cu o IRA de 1,2% la o medie de 28 de luni (0,51% pe an; 3,7% față de 2,5%; HR, 1,48; 95,2%; IC, <1,72%; Această creștere a fost determinată în principal de sângerare moderată (HR, 1,63; IC 95%, 1,27 până la 2,09; P < 0,001), cu tendințe consistente de sângerare severă (HR, 1,25; IC 95%, 0,97 până la 1,62; P = 0,97 până la 1,62; P = 0,085; HR, hemoragie fatală , 9%; 0,83 până la 2,82; P = .17).41 Deși studiul DAPT a inclus pacienți cu boală coronariană stabilă și fără antecedente de SCA, precum și un grup de pacienți de prevenire secundară, siguranța cu DAPT prelungită a fost similară cu cea observată în CHARISMA (Figura 35-13). La 18 luni s-a observat un exces de sângerare GUSTO moderată sau severă, cu o IRA de 1,0% (0,66% pe an; 2,5% față de 1,6%; HR, 1,61; 95% CI, 1,21 până la 2,16; P = 0,001), determinată în primul rând de P.1,7% din ARI; = .004). Au existat mai multe sângerări GUSTO severe (38 față de 26) și fatale (7 față de 4) cu clopidogrel, dar diferențele nu au fost semnificative statistic.27 Creșterea absolută a riscului de sângerare a fost similară la pacienții cu și cei fără MI anterior.28

Un model similar de risc de sângerare a fost prezent în PEGASUS-TIMI 54. O IRA în sângerare majoră TIMI la 3 ani de 1,24% a fost observată pentru doza de 60 mg (0,41% pe an) și 1,54% pentru doza de 90 mg (0,51%).30 de 0,82% pentru doza de 60 mg (0,27% pe an) și 0,95% pentru doza de 90 mg (0,32%).30 Compozitul de sângerare fatală sau hemoragie intracraniană a fost numeric mai mare atât pentru doza de 60 mg (33 [0,72%]-6% [90%]-60g (doza de 90%) și hemoragia intracraniană. comparativ cu placebo (30 [0,60%]), dar diferențele nu au fost semnificative statistic.30

O meta-analiză a studiilor care evaluează DAPT cu aspirină și un inhibitor P2Y12 versus monoterapia cu aspirină a arătat rezultate pentru sângerare similare cu cele din studiile individuale.31 Excesul absolut de sângerare majoră a fost de 0,8% (HR, 1,73; P = 0,004), dar chiar și cu mai mult de 33 de pacienți nu a existat o diferență intra-statistică semnificativă a ratei intracrane. hemoragie sau sângerare fatală31 (vezi Figura 35-11).

În rândul pacienților fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT, vorapaxarul crește riscul de sângerare GUSTO moderată sau severă, cu o IRA de 1,3% la 3 ani (0,43% pe

an; P < 0,001). După cum s-a observat cu agenții antiplachetari cu alte mecanisme de acțiune în această populație, au existat mai multe hemoragii intracraniene cu vorapaxar decât cu placebo (0,6% versus 0,4%; HR, 1,46; 95% CI, 0,92 până la 2,31; P = 0,10), dar această constatare nu a atins semnificație statistică. Atunci când pacienții au fost stratificați prin terapia de fond intenționată, creșterile absolute ale sângerării moderate sau severe GUSTO au fost similare la pacienții tratați numai cu aspirina de bază (ARI, 0,5% pe an) și la pacienții tratați cu aspirină și clopidogrel (Ari, 0,3% pe an).

Rezumat pe parcursul încercărilor

În general, riscul de sângerare cu aceste terapii antiagregante plachetare la pacienții ambulatori cu infarct miocardic anterior cu risc scăzut de sângerare (de exemplu,

2.5

0,0

P < 0,001 pentru toate comparațiile

Tratament

Placebo

2.0

1.5

1.0

0,5

CARISMA

DAPT

TRA2P-TIMI 50 MI Cohorta TRA2P-TIMI 50 MI Cohorta pe DAPT pe ASA

> \v

Terapia antiplachetă după infarctul miocardic

Sulfat de Vorapaxar 2,5 mg zilnic
versus placebo

FIGURA 35-13 Sângerare moderată sau severă definită de GUSTO la 1 an cu clopidogrel (roșu) versus placebo (albastru) adăugat la aspirină în studiul CHARISMA41 (primul de la stânga) și studiul DAPT27 (al doilea de la stânga), precum și cu vorapaxar versus placebo în TRA2P-TIMI aspirină95 și adăugată de clopidogrel39 stanga) si monoterapia cu aspirina39 (extrema dreapta). Consultați textul pentru detalii. ASA, acid acetilsalicilic; IM, infarct miocardic.

selectat pentru studii, fără antecedente de accident vascular cerebral) este în general consecvent și de ordinul a 0,5% pe an (vezi Figura 35-13). Aspirina crește riscul de ICH (creștere cu aproximativ 0,04% pe an) în comparație cu placebo. Adăugarea unui inhibitor P2Y12 la aspirină sau a unui antagonist PAR-1 fie la aspirină, fie la aspirină plus clopidogrel, nu pare să aibă ca rezultat creșteri suplimentare semnificative statistic ale riscului de ICH sau sângerare fatală la pacienții selectați fără accident vascular cerebral/AIT anterior. Acestea sunt, totuși, evenimente rare de siguranță și niciunul dintre studiile individuale nu a fost capabil să detecteze doar diferențele de sângerare fatală sau hemoragie intracraniană în subgrupurile de IM.

Întreruperea terapiei antiplachetare la pacienții cu infarct miocardic anterior

Durata terapiei cu inhibitori P2Y12 a fost în general legată de cel mai recent eveniment coronarian instabil și/sau de tipul de stent utilizat, cu perspectiva că întreruperea terapiei în faza stabilă este în general benignă. Această practică a fost susținută de constatările din

studiile ACS care arată cea mai mare divergență în grupurile de tratament la început, când pacienții prezintă cel mai mare risc.42 Cu toate acestea, observațiile din registre și din studiul DAPT ridică ipoteza că retragerea inhibiției P2Y12 poate duce la risc ischemic crescut pe termen scurt și lung. În DAPT, a părut să existe un risc ischemic crescut în grupul de sevraj P2Y12 (vezi Figura 35-8) în primele 3 luni de randomizare (12 luni după stentarea coronariană). În plus, acest risc a apărut în grupul de continuare la 30 de luni când inhibarea P2Y12 a fost oprită (vezi Figura 35-8).27 Într-o analiză ulterioară a studiului PEGASUS-TIMI 54, pacienții au fost grupați în funcție de timpul de la ultima doză de inhibitor P2Y12 până la punctul de randomizare.43 IM recent) care au fost retrase recent de la un inhibitor P2Y12 (în decurs de 30 de zile) au avut cel mai mare risc, urmați de cei care s-au oprit între 30 de zile și 1 an și apoi pacienții care au fost stabili în monoterapie cu aspirină mai mult de un an (Figura 35-e3). Creșterea de peste două ori a ratei deceselor cardiovasculare, IM sau accidentului vascular cerebral la 90 de zile și o creștere semnificativă a hazardului (HR ajustat, 1,47; IC 95%, 1,12 până la 1,93).43 În plus, eficacitatea ticagrelorului a fost mai mare (interacțiunea P = 0,0097) la pacienții care au continuat cu 2% de reducere cardiovasculară sau s-au restabilit în 27%30 zile deces, IM sau accident vascular cerebral) decât la cei care au fost retrași de la terapie (7,7% față de 9,9% la 3 ani) (Figura 35-14).43

Aceste date se potrivesc cu noțiunea introdusă mai devreme că pacienții cu infarct miocardic anterior au o stare de boală de bază asociată cu un risc crescut de complicații aterotrombotice care persistă mult după evenimentul ischemic inițial și care este independent de dacă au fost sau nu tratați cu un stent coronarian. Întreruperea terapiei antitrombotice, chiar și mai mult de un an de la IM, poate demasca acest potențial trombotic, ducând la complicații ischemice. În plus, pacienții care supraviețuiesc numai cu aspirina fără complicații ischemice pentru o perioadă îndelungată (peste 1 an) pot reprezenta de facto un grup cu risc mai scăzut.

FIGURA 35-e3 Riscul de deces cardiovascular (CV), infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral la 3 ani la pacienții repartizați aleatoriu pentru a primi placebo în funcție de timpul de la ultima doză de inhibitor P2Y12 în PEGASUS-TIMI 54. Analize ajustate în funcție de vârstă, sex, rasă, regiune, timp de la antecedente de hipertensiune arterială, hipertensiune arterială și hipercolesterol, antecedente de hipertensiune arterială și hipercolesterolemie de calificare, diabet zaharat intervenție percutanată sau stentare. (Din Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Riscul ischemic și eficacitatea tlcagrelor în raport cu timpul de la retragerea inhibitorului P2Y12 la pacienții cu infarct miocardic anterior: perspective de la PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J 2015 Oct21. pii of1.epub53)

Terapia antiplachetă după infarctul miocardic

Descărcare și dincolo

Timpul de la retragerea inhibitorului P2Y12 până la randomizare

HR (95% CI) Valoarea R

FIGURA 35-14 Reducerea deceselor cardiovasculare (CV), a infarctului miocardic (IM) și a accidentului vascular cerebral cu ticagrelor 60 mg de două ori pe zi (albastru), ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (roșu) și ambele doze de ticagrelor combinate (violet) stratificate în funcție de timp de la ultima doză de un inhibitor P2Y12 de regim P2Y12 sau placeticabogrel. Proba PEGASUS-TIMI 54. HR, Hazard ratio; RRR, reducerea riscului relativ. (Adaptat de la Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al: Riscul ischemic și eficacitatea ticagrelorului în raport cu timpul de la retragerea inhibitorului P2Y12 la pacienții cu infarct miocardic anterior: perspective de la PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J 2015 Oct 21. a p.

Selectarea pacienților: subgrupuri și stratificarea riscurilor

După cum s-a descris mai devreme, dintre întregul spectru de persoane cu boală vasculară aterosclerotică, pacienții cu infarct miocardic anterior prezintă un risc crescut pe termen lung pentru aterotromboză recurentă și au cel mai clar beneficiu cu regimuri antiplachetare mai intensive. hemoragii.10-46-49 Deoarece sângerarea este efectul secundar principal al regimurilor antiplachetare puternice, în special în cazul expunerii prelungite, pacienții cu indicatori clari de risc crescut au fost în general excluși din studii (de exemplu, sângerare recentă sau intervenții chirurgicale, antecedente de sângerare intracraniană, diateză hemoragică cunoscută, deși populația antiplachetă este mai puternică, cu risc de reducere)30. regimurile comparativ cu placebo sunt în general consecvente între subgrupurile de pacienți cu infarct miocardic anterior, diferențele de risc absolut se pot traduce prin reduceri mai mari sau mai mici ale riscului absolut. Aceste diferențe de risc absolut pot avea un impact semnificativ asupra rezultatelor nete.

În studiul TRA2°P-TIMI 50, pacienții cu diabet zaharat la înrolare au avut un risc de aproximativ două ori mai mare de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral la 3 ani față de cel la pacienții fără diabet zaharat (15,7% față de 7,9%). un ARR robust de 3,1% la 3 ani (1,0% pe an), cu un număr rezultat necesar de tratat (NNT) de 30, în comparație cu pacienții fără diabet, cu un ARR de 1,1% la 3 ani și NNT de 76,50. 0,77; IC 95%, 0,65 până la 0,93; P = 0,006) în populația diabetică.50 Prin urmare, diabeticii cu infarct miocardic anterior prezintă un risc crescut, iar adăugarea de vorapaxar fie la

aspirină, fie la aspirină și clopidogrel pentru prevenirea secundară pe termen lung pare să aibă un beneficiu net semnificativ. Alte subgrupuri de pacienți care împărtășesc acest risc absolut crescut și beneficiu absolut mai mare includ pe cei cu infarct miocardic anterior și antecedente de intervenție chirurgicală de bypass coronarian (cu predominanța bolii coronariene multivasale).

În studiul PEGASUS-TIMI 54, pacienții cu infarct miocardic anterior și disfuncție renală non-terminală, manifestându-se ca o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) mai mică de 60 ml/min, au avut aproximativ de două ori mai mare rata decesului cardiovascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral la 3 ani raportate pentru pacienții cu eGFR de 60,94% sau mai mare decât 13,94% nu (13,94% nu). Interacțiunea statistică a fost găsită în eficacitatea relativă a ticagrelor cu funcția renală inițială, prin natura riscului lor absolut mai mare, pacienții cu eGFR sub 60 au avut un ARR de 2,7% (0,9% pe an), rezultând un NNT de 37,51. sângerare cu ticagrelor versus placebo.

Scoruri de risc

Deoarece pacienții pot avea mai multe caracteristici de risc (de exemplu, vârstă, diabet, disfuncție renală), estimările individuale ale subgrupurilor din studii pot reflecta doar o dimensiune a riscului. Scorurile de risc oferă un mecanism de evaluare a riscului unui individ prin evaluarea tuturor factorilor de risc într-un model integrat. Deși au fost dezvoltate scoruri de risc pentru a evalua riscul individual în boala cardiacă ischemică stabilă, nu s-a demonstrat că toate diferențiază beneficiul terapiei antiplachetare.52

Un scor de risc dezvoltat în rândul pacienților înrolați în studiul TRA2°P-TIMI 50 a demonstrat un gradient semnificativ de risc în brațul placebo.39 Beneficiul și riscul vorapaxarului au fost apoi evaluate în funcție de numărul de elemente de risc (adică, 0, 1-2, 3 sau mai mult). Clasificarea pacienților în categorii cu risc scăzut, intermediar sau înalt a identificat, de asemenea, un gradient în beneficiu

de vorapaxar, fără beneficii la pacienții cu un scor de risc de 0, un ARR de 2,1% (NNT = 48) la cei cu 1 sau 2 elemente de risc și un ARR de 3,2% (NNT = 31) la cei cu 3 sau mai mulți factori de risc (Figura 35-15). În schimb, riscul de sângerare cu vorapaxar a fost cel mai mare la pacienții cu scor 0 (ARI 0,6%), comparativ cu cei cu 1 sau 2 elemente de risc (ARI 0,1%) sau cei cu 3 sau mai multe elemente de risc (ARI 0,0%).

În mod similar, un scor pentru a prezice beneficiul net al DAPT prelungit după stentarea coronariană a fost derivat din studiul DAPT.28 Derivarea acestui scor a fost diferită de cea din TRA2°P-TIMI 50 prin faptul că, în loc să prezică riscul ischemic absolut și apoi să se uite la eficacitatea și siguranța terapiei, scorul DAPT a fost derivat pentru a prezice în mod direct amploarea beneficiului net. Câteva caracteristici ale pacientului și angiografice au fost asociate în mod independent cu beneficiul DAPT prelungit și au fost atribuite o pondere întreagă. Când sunt stratificați la un scor de 2, pacienții cu un scor sub 2 au avut un ARR mai mic în IM sau tromboză de stent la 18 luni (ARR, 0,52%) în comparație cu pacienții cu un scor DAPT de 2 sau mai mare (ARR, 1,90%) (Figura 35-16). În același timp, pacienții cu un

scor DAPT sub 2 au avut mai multe sângerări cu DAPT (ARI, 1,44%) la 18 luni comparativ cu cei care au avut un scor DAPT de 2 sau mai mare (ARI, 0,38%) (vezi Figura 35-16).

Deși astfel de scoruri de risc necesită validare în alte seturi de date și cu alți agenți, ele reprezintă un mecanism potențial pentru individualizarea riscului ischemic al unui pacient postIM și evaluarea beneficiului și riscului acestora cu o prevenție secundară mai puternică pe termen lung cu terapia antiplachetă.

ABORDAREA PRACTICĂ A TERAPIEI ANTIPLACHETARE DUPĂ INFARCTUL MIOCARDICII

Deși dovezile din studiile mari randomizate, controlate susțin eficacitatea terapiei antiplachetare pentru prevenirea secundară pe termen lung a evenimentelor adverse după IM, opțiunile multiple de selecție a agenților individuali și combinațiile acestora, precum și nevoia de a echilibra riscul de sângerare au complicat aplicarea acestor constatări în practica clinică. Această secțiune prezintă strategia noastră de tratament cu agenți antiplachetari pentru prevenirea secundară după IM (Figura 35-17).

Pe baza designului studiilor clinice de susținere și a posibilei eterogenități în beneficiul terapiei bazate atât pe timp, cât și pe stabilitatea după IM, ne structurem luarea deciziilor luând în considerare mai întâi dacă pacientul se află în termen de 1 an de la cel mai recent SCA. Pacienții al căror eveniment ischemic cel mai recent este mai îndepărtat în timp (de exemplu, acum 2 ani) și care nu au fost tratați cu aspirina în monoterapie de mai mult de un an s-au dovedit a fi mai stabili și, în linii mari, par să obțină mai puțin beneficii din terapia antiplachetă suplimentară. Cu toate acestea, stratificarea riscului în această ultimă populație poate identifica indivizi cu risc aterotrombotic persistent mai mare care ar beneficia de adăugarea unui inhibitor P2Y12 și/sau a unui antagonist PAR-1.

Pacienți în decurs de 1 an de la cel mai recent infarct miocardic

Riscul de aterotromboză recurentă este cel mai mare în primul an după un IM, iar rezultatele clinice nete sunt clar îmbunătățite prin adăugarea unui alt agent antiplachetar la aspirină în această perioadă, cu excepția subgrupurilor de pacienți cu contraindicații la terapia antitrombotică sau cu risc deosebit de mare de sângerare gravă. La pacienții fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT, greutate corporală foarte mică sau vârstă înaintată, respectăm ghidurile actuale ale societății profesionale și folosim un inhibitor P2Y12 de a treia generație (ticagrelor sau prasugrel). Printre pacienții cărora li se administrează clopidogrel ca inhibitor al P2Y12, vorapaxar oferă o reducere suplimentară a evenimentelor cardiovasculare majore. S-a acumulat experiență insuficientă pentru a permite evaluarea eficacității și siguranței vorapaxarului pe lângă ticagrelor sau prasugrel. În contrabalansarea riscului de sângerare și a considerațiilor legate de costul terapiei, pare rezonabil să fie selectiv în alegerea

Infarct miocardic GUSTO Mortalitate adversă netă moderată

Descărcare și dincolo

FIGURA 35-16 Diferența de risc absolut în evenimentele de eficacitate și siguranță cu clopidogrel pe durată prelungită față de placebo pe un fundal de aspirină, stratificată prin scorul de risc DAPT (<2 în violet, >2 în galben). (De la Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ, et al: LBCT 03: Individualizarea duratei tratamentului a terapiei antiplachetare duale după intervenția coronariană percutanată: o analiză din studiul DAPT. JAMA 315:1735-1749, 2016.)

Risc crescut de sângerare
Luați în considerare o strategie mai puțin intensivă

Necesită doză completă de anticoagulare

Vârsta avansată (>75 ani)

Accident vascular cerebral anterior/AIT/ICH

Greutate corporală mică (<60 kg)

Intervenție chirurgicală recentă/sângerare majoră/coagulopatie

FIGURA 35-17 O schemă pentru luarea în considerare a terapiilor antiplachetare și anticoagulante ca prevenție secundară după infarctul miocardic. SCA, Sindrom coronarian acut; AAS, acid acetilsalicilic [aspirina]; CABG, bypass coronarian; ICH, hemoragie intracraniană; PAD, boală arterială periferică; PAR-1, receptor 1 activat de protează; AIT, atac ischemic tranzitoriu.

candidați pentru terapia antiplachetă „tripla". Rezultatele clinice nete cu adăugarea de vorapaxar sunt cele mai favorabile la pacienții cu caracteristici cu risc ridicat (de exemplu, diabet zaharat, intervenții chirurgicale bypass anterioare, risc crescut, așa cum este indicat de un scor de risc clinic). O strategie alternativă care și-a demonstrat eficacitatea în acest cadru, începută devreme după stabilizarea din SCA, este adăugarea de rivaroxaban 2,5 mg (un anticoagulant în doză foarte mică); totuși, această terapie nu este aprobată în prezent pentru această indicație în Statele Unite (vezi capitolul 21).

Pacienți la 1 an de la infarct miocardic

La 1 an de la IM, pacienții trebuie evaluați pentru o strategie antiplachetă pe termen lung. Considerațiile importante includ evaluarea riscului lor ischemic față de riscul lor de sângerare (de exemplu, accident vascular cerebral anterior/AIT, greutate corporală scăzută, diateză hemoragică cunoscută) și capacitatea demonstrată a acestora de a tolera terapia antiagregantă plachetare. disfuncție, diabet zaharat [tratat], infarct miocardic anterior multiple sau boală coronariană multivasală) care tolerează combinația de aspirină și un inhibitor P2Y12. Pacienții cărora li se administrează clopidogrel ca inhibitor al lor P2Y12 pot beneficia, de asemenea, de adăugarea sau continuarea tratamentului cu vorapaxar pentru prevenirea secundară pe termen lung. După cum s-a descris deja, stratificarea riscului pentru aterotromboză recurentă este utilă în identificarea candidaților pentru adăugarea de vorapaxar.

Pentru pacienții care sunt tratați cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi și vor continua tratamentul cu inhibitorul P2Y12, doza de ticagrelor trebuie redusă la 60 mg de două ori pe zi, deoarece s-a demonstrat că acest regim are o eficacitate similară și o tolerabilitate mai bună în cadrul prevenției secundare pe termen lung. Pacienții care sunt retrași din terapie pot prezenta un risc crescut de evenimente ischemice, în special în următoarele 3 luni. Acest risc este evident chiar și după 1 an de la MI.

Pacienți de peste 1 an de la infarct miocardic

La pacienții care tolerează DAPT cu aspirină și un inhibitor P2Y12 sau vorapaxar, continuăm, în general, terapia pentru prevenirea secundară pe termen lung, cu excepția cazului în care au apărut noi preocupări pentru risc crescut de sângerare. Pacienții care primesc aspirină în monoterapie și care au luat ultima dată un inhibitor P2Y12 în ultimul an pot beneficia de adăugarea de ticagrelor 60 mg de două ori pe zi clopidogrel sau vorapaxar, în special dacă au indicatori de risc aterotrombotic ridicat. Pacienții selectați care s-au descurcat bine timp de mai mult de un an numai cu aspirina și nu au avut complicații ischemice au fost puțin probabil să beneficieze de adaosul de ticagrelor 60 mg de două ori pe zi sau vorapaxar; cu toate acestea, subgrupurile din cadrul acestei populații stabile pot avea în continuare risc ischemic ridicat (de exemplu, cei cu diabet, boală polivasculară sau mai multe IM anterioare). Datele suplimentare din scorurile de risc clinic, biomarkeri și genetică sunt probabil să continue să îmbunătățească stratificarea riscului în această populație.

Când să opriți terapia cu inhibitor P2Y12 sau cu antagonist al receptorului 1 activat de protează

În prezent, sunt disponibile doar date limitate pentru a prezice în mod fiabil riscul de sângerare în cadrul populațiilor de pacienți cu IM anterior. Pacienții cu accident vascular cerebral anterior sau AIT, sângerări intracraniene anterioare, greutate corporală mică, diateză hemoragică sau antecedente de sângerare spontană sunt probabil să aibă un risc crescut de sângerare și, în general, trebuie luați în considerare pentru perioade mai scurte de regimuri intensive. Pacienții fără acești factori care tolerează terapia, în general, ar trebui să continue. Persoanele care nu pot tolera terapia din cauza sângerării sau a altor efecte

adverse pot alege să se oprească. Trebuie recunoscut faptul că, în studiile de terapie antiplachetă, pacienții se opresc cel mai adesea pentru evenimente adverse, inclusiv episoade de sângerare, care în general sunt clasificate ca „negrave" de standardele studiilor clinice. Pacienții al căror plan de management include proceduri frecvente care necesită întreruperea tratamentului pot alege, de asemenea, să se oprească. Scorurile de risc viitoare pot identifica caracteristici suplimentare sau factori dinamici care îmbunătățesc predicția riscului de sângerare.

REZUMAT

Pe lângă complicațiile sale pe termen scurt, IM reflectă o afecțiune difuză și cronică subiacentă, cu o istorie naturală marcată de un curs clinic „bâlbâit" și de un risc substanțial de aterotromboză recurentă care se extinde de ani de zile dincolo de evenimentul acut inițial. Această stare de boală este caracterizată de un risc nu numai de infarct miocardic recurent, ci și de accident vascular cerebral viitor și de complicații ale bolii arteriale periferice; evenimente care duc la invaliditate permanentă și scurtează durata de viață. Istoricul MI, prin urmare, este o indicație pentru clinician a unei afecțiuni de bază care justifică tratamentul cronic.

Terapia antiplachetă nu numai că este eficientă în gestionarea evenimentului acut, dar și atenuează riscul pe termen lung de recidivă. Ca și în cazul terapiei anticoagulante pentru fibrilația atrială, un risc inerent de sângerare trebuie echilibrat cu potențiala prevenire a vătămării ireversibile, cum ar fi accidentul vascular cerebral ischemic sau IM, acest compromis fiind justificat la pacienții selectați. În următorii ani, strategii mai sofisticate pentru evaluarea acestui echilibru risc-beneficiu, inclusiv modele de risc clinic, genetică și biomarkeri, vor deveni probabil disponibile pentru a facilita o astfel de stratificare a riscului terapeutic cu o precizie tot mai mare.

Rămân o serie de întrebări deschise cu privire la tipul optim și durata terapiei antiplachetare după IM. Eficacitatea și siguranța aspirinei în cazul inhibitorilor P2Y12 de a treia generație sunt evaluate în studii efectuate la pacienți cu antecedente de SCA. Îndepărtarea aspirinei oferă potențialul de a simplifica regimurile de tratament și de a reduce riscul de sângerare. În plus, eficacitatea și siguranța vorapaxarului atunci când este adăugat la prasugrel sau ticagrelor (cu sau fără aspirină) sunt necunoscute. Abordarea optimă a terapiei antiplachetare la pacienții cu infarct miocardic anterior care necesită anticoagulare este necunoscută și în curs de investigare.

Referințe

SzczeklikA, Dropinski J, Radwan J, Krzanowski M: Generarea persistentă de trombină după infarct miocardic acut, Arterioscler Thromb 12:548-553, 1992.

Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM și colab.: Determinanți comparativi ai ratelor de evenimente cardiovasculare pe 4 ani la pacienții ambulatori stabili cu risc de sau cu aterotromboză, JAMA 304:1350-1357, 2010.

Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M și colab.: Riscul cardiovascular la pacienții cu infarct miocardic: datele din lumea reală la nivel național demonstrează importanța unei perspective pe termen lung, Eur Heart J36(19):1163-1170, 2015.

Rapsomaniki E, Stogiannis D, Emmas C și colab.: Rezultate de sănătate la pacienții cu boală coronariană stabilă după infarct miocardic; construirea unei populații asemănătoare PEGASUS-TIMI-54 în fișele medicale electronice legate de Marea Britanie, Eur Heart J 35:363, 2014.

Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW și colab.: Rate de evenimente cardiovasculare pe un an la pacienții ambulatori cu aterotromboză, JAMA 297:1197-1206, 2007.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM și colab.: Efectul pretratamentului cu clopidogrel înainte de intervenția coronariană percutanată la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST tratați cu fibrinolitice: studiul PCI-CLARITY, JAMA 294:1224-1232, 2005.

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, și colab.: Studiu dublu-orb al siguranței clopidogrelului cu și fără o doză de încărcare în combinație cu aspirină, comparativ cu ticlopidină în combinație cu aspirină după stentarea coronariană: studiul cooperativ internațional Clopidogrel Aspirin Stent (CLASSICS), Circulation 102-6029,2.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab.: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, NEngl J Med 345:494-502, 2001.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirină și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, N Engl J Med 352:1179-1189, 2005.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, N Engl J Med 357:2001-2015, 2007.

Scirica B, Morrow D, Antman E și colab.: Timing and clinical setting of cardiovascular death or myocardial infarct after PCI for ACS-observations from the TRITON-TIMI 38 trial, J Am Coll Cardiol 59(13s1):E340, 2012.

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, și colab.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene, N Engl J Med 364:226-235, 2011.

Kidd S, Bonaca M, Scirica B, et al.: Universal classification system type of incident myocardial infarct in patients with stable atherosclerosis: observations from TRA 2°P-TIMI 50, J Am Coll Cardiol 63(12S), 2014.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, C'irculation 131(4):e29-e322, 2015.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii, C'irculation 133(4):e38-e360, 2016.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD și colab.: Rivaroxaban la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent, N Engl J Med 366:9-19, 2012.

Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat, BMJ 324:71-86, 2002.

Colaborarea Antithrombotic Trialists (ATT), Baigent C, Blackwell L și colab.: Aspirina în prevenirea primară și secundară a bolilor vasculare: meta-analiză colaborativă a datelor participanților individuali din studiile randomizate, Lancet 373:1849-1860, 2009.

Derry S, Loke YK: Risc de hemoragie gastrointestinală cu utilizarea pe termen lung a aspirinei: metaanaliza, BMJ 321:1183-1187, 2000.

CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al.: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, N Engl J Med 363:930-942, 2010.

Investigatorii CAPRIE: Un studiu randomizat, în orb, a clopidogrelului versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Comitetul de conducere CAPRIE, Lancet 348:1329-1339, 1996.

Yusuf S, Mehta SR, Zhao F și colab.: Efecte timpurii și târzii ale clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, Circulation 107:966-972, 2003.

Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, și colab.: Beneficiile precoce și târzie ale prasugrel la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate: a TRITON-TIMI 38 (Încercare pentru a evalua îmbunătățirea rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel) analiză miocardică-trombotică a colilor miocardice. 51:2028-2033, 2008.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, N Engl J Med 361:1045-1057, 2009.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, și colab.: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice, N Engl J Med 354:1706-1717, 2006.

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W și colab.: Pacienți cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică în studiul CHARISMA, J Am Coll Cardiol 49:1982-1988, 2007.

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, și colab.: Douăsprezece sau 30 de luni de terapie antiplachetă duală după stenturi cu eluție de droguri, N Engl J Med 371:2155-2166, 2014.

Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ, et al.: LBCT 03: individualizarea duratei de tratament a terapiei antiplachetare duale după intervenția coronariană percutanată: o analiză din studiul DAPT, JAMA 315:1735-1749, 2016.

Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, și colab.: Design și justificare pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu atac de cord anterior utilizând Ticagrelor în comparaţie cu placebo pe un fundal de tromboliza aspirinei în infarctul miocardic 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial, Am. 2014.

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M și colab.: Utilizarea pe termen lung a ticagrelor la pacienții cu infarct miocardic anterior, N Engl J Med 372:1791-1800, 2015.

Udell JA, Bonaca MP, Collet JP și colab.: Terapia antiplachetă duală pe termen lung pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare în subgrupul de pacienți cu infarct miocardic anterior: o meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate, Eur Heart J 37(4):390-399, 2016.

Bonaca MP, Morrow DA: SCH 530348: un nou antagonist oral al receptorului de trombină, Future Cardiol 5:435-442, 2009.

Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP și colab.: Eficacitatea și siguranța vorapaxarului la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic anterior, Stroke 44:691-698, 2013.

Tricoci P, Huang Z, Held C și colab.: Vorpaxar antagonist al receptorilor de trombină în sindroame coronariene acute, N Engl J Med 366:20-33, 2012.

Magnani G, Bonaca MP, Braunwald E, et al.: Eficacitatea și siguranța vorapaxarului aprobat pentru utilizare clinică în Statele Unite, J Am Heart Assoc 4:e001505, 2015.

Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al.: Vorapaxar pentru prevenirea secundară a evenimentelor trombotice pentru pacienții cu infarct miocardic anterior: O analiză de subgrup prespecificată a studiului TRA 2°P-TIMI 50, Lancet 380:1317-1324, 2012.

Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, et al.: New ischemic stroke and outcomes with vorapaxar versus placebo: Results from the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial, J Am Coll Cardiol 64:2318-2326, 2014.

Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, et al.: Coronary stent thrombosis with vorapaxar versus placebo: Results from the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial, J Am Coll Cardiol 64:2309-2317, 2014.

Bohula EA, Bonaca MP, Aylward PE și colab.: Dezvoltarea unui scor de risc TIMI pentru boala cardiacă ischemică stabilă. Abstract 17338, Circulation 132:A17338, 2015.

He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ: Aspirina și riscul de accident vascular cerebral hemoragic: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, JAMA 280:1930-1935, 1998.

Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, și colab.: Complicații hemoragice cu terapie antiplachetă dublă în rândul pacienților cu boală vasculară stabilă sau factori de risc pentru boală vasculară: rezultate din studiul clopidogrel pentru risc crescut de aterotrombotic și stabilizare, management și evitare ischemică (CHARISMA), Circulation 121201857, 25-2025.

Mehta SR, Yusuf S: Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE) Investigatorii studiului: Programul de studiu Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE); logica, designul și caracteristicile de bază, inclusiv o meta-analiză a efectelor tienopiridinelor în bolile vasculare, Eur Heart J 21:2033-2041, 2000.

Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al.: Riscul ischemic și eficacitatea ticagrelorului în raport cu timpul de la retragerea inhibitorului P2Y12 la pacienții cu infarct miocardic anterior: perspective din PEGASUS-TIMI 54, Eur Heart J, 21 octombrie 2015. pii: eh. [Epub înainte de tipărire].

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W și colab.: Pacienți cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică în studiul CHARISMA, J Am Coll Cardiol 49:1982-1988, 2007.

Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG și colab.: Beneficii și riscuri ale terapiei antiplachetare duale pe durată extinsă după PCI la pacienții cu și fără infarct miocardic acut, J Am Coll Cardiol 65:2211-2221, 2015.

Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.: Vorapaxar in the secondary prevention of athero-thrombotic events, N Engl J Med 366:1404-1413, 2012.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, și colab.: Aspirina și dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel pentru accident vascular cerebral recurent, N Engl J Med 359:1238-1251, 2008.

Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, și colab.: Efectele aspirinei plus dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel și telmisartan asupra dizabilității și funcției cognitive după un accident vascular cerebral recurent la pacienții cu AVC ischemic în regimul de prevenire pentru evitarea eficientă a celui de-al doilea accident vascular cerebral (PRoFESS) un studiu controlat, activ, dublu-blind, controlat cu placebo: Neurol 7:875-884, 2008.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, și colab.: Aspirina și clopidogrel în comparație cu clopidogrel în monoterapie după un accident vascular cerebral ischemic recent sau un atac ischemic tranzitoriu la pacienții cu risc ridicat (MATCH): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, Lancet 364:331-312.

Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP și colab.: Vorapaxar la pacienții cu diabet zaharat și infarct miocardic anterior: constatări de la antagonistul receptorului de trombină în prevenirea secundară a evenimentelor ischemice aterotrombotice-trial TIMI 50, Circulation 131:1047-10153, 20153.

Magnani G, Storey RF, Steg G și colab.: Eficacitatea și siguranța ticagrelorului pentru prevenirea secundară pe termen lung a evenimentelor aterotrombotice în relație cu funcția renală: perspective din studiul PEGASUS-TIMI 54, Eur Heart J37:400-408, 2016.

Ducrocq G, Wallace JS, Baron G și colab.: Scorul de risc pentru a prezice sângerări grave la pacienții ambulatori stabili cu sau cu risc de aterotromboză, Eur Heart J 31:1257-1265, 2010.

Abordarea problemei remodelării ventriculare adverse după infarctul miocardic

Antonio Abbate

INTRODUCERE

Îmbunătățirea tratamentului acut al infarctului miocardic (IM) a făcut posibil ca mulți pacienți să supraviețuiască unui infarct miocardic inițial și, ulterior, să fie expuși riscului de infarct miocardic recurent și/sau de insuficiență cardiacă (IC). Leziunea miocardică ischemică acută și de reperfuzie (vezi capitolul 24), precum și efectele hemodinamice acute ale IM (vezi capitolul 25) și potențialele complicații ale IM (vezi capitolul 26), sunt descrise în altă parte în această carte (vezi și capitolul 13). Consecințele cronice ale IM care conduc la modificări structurale și funcționale globale ale inimii sunt rezumate într-un proces cunoscut sub numele de remodelare ventriculară adversă. Denumirea „adversa” se referă atât la modificările dezavantajoase din punct de vedere hemodinamic, cât și la implicațiile prognostice negative ale procesului. Acest capitol trece în revistă definiția remodelării ventriculare, caracteristicile sale macroscopice și microscopice și abordările terapeutice

pentru atenuarea remodelării adverse. Rolul terapiei cu celule stem în IM este, totuși, tratat separat (vezi capitolul 22).

DEFINIȚIA REMODELĂRII VENTRICULARE ADVERSE

Modelele experimentale pe animale și studiile longitudinale de urmărire la pacienții cu infarct miocardic mare nereperfuzat au condus la identificarea unui proces dinamic care implică mușchiul cardiac care apare după IM, dar separat și în mare măsură independent de modificările ischemice inițiale. Definiția remodelării ventriculare (sau cardiace) se referă la modificări ale mărimii, formei, grosimii și elasticității ventriculului stâng și/sau drept care implică atât segmentele miocardice infarctate, cât și cele neinfarctate și care conduc la afectarea contractilității sistolice regionale sau globale și a funcției diastolice (Tabelul 36-1). Modificările pot progresa timp de săptămâni și luni după IM și pot duce la agravarea dilatației ventriculare stângi și a disfuncției sistolice, simptome de IC, nevoia de spitalizare și moarte prematură (Figura 36-1). Prin urmare, evaluarea cantitativă a remodelării ventriculare poate fi utilizată pentru a prezice rezultatul clinic și efectele terapeutice ale intervenției unui medicament sau dispozitiv.1

Dimensiunea mai mare a infarctului, extinderea mai mare a anomaliilor de mișcare inițială a peretelui și reducerea inițială mai mare a funcției sistolice globale sunt toți predictori independenți ai remodelării ventriculare adverse (Tabelul 36-2). Dilatarea ventriculară, într-adevăr, naște o dilatare suplimentară. În consecință, în era pre-reperfuzie, remodelarea ventriculară adversă - definită ca o creștere semnificativă a volumului diastolic al ventriculului stâng (creștere relativă mai mare de 25%) sau o reducere a fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) (scăzând sub 45%) - a fost observată la mai mult de jumătate dintre supraviețuitorii IM. Gradul de remodelare adversă a fost asociat cu mortalitatea și, în ciuda urmăririi atentă, ratele mortalității la supraviețuitorii IM după externarea din spital au depășit 5% și 10% la 1 și, respectiv, 12 luni. Apariția strategiilor de reperfuzie a schimbat tratamentul și a revoluționat istoria naturală a IM (vezi capitolul 2 și capitolul 13). În era actuală a reperfuziei cu intervenție coronariană percutanată primară (ICP), nu numai că mortalitatea acută în spital prin IM a scăzut semnificativ, dar majoritatea supraviețuitorilor IM și-au păstrat funcția sistolică a ventriculului stâng (la externare și la evaluarea de urmărire la un an) și, în mod corespunzător, rata de supraviețuire la un an pentru supraviețuitorii IM este în general mai mare decât excelentă (97%). În ciuda îmbunătățirii marcate a supraviețuirii, incidența IC după IM este în creștere.2 Această incidență de schimbare reflectă probabil influențe multiple concomitente: (1) Pacienții cu risc mai mare cu IM supraviețuiesc IM acut, dar rămân expuși riscului de IC; (2) pacienții care se prezintă cu IM constituie o grupă de vârstă mai înaintată decât înainte și, prin urmare, este posibil să fi supraviețuit unui IM anterior, să aibă mai multe boli comorbide și să fie expuși riscului de IC preexistentă; și (3) printre medicii de astăzi, recunoașterea simptomelor de IC sa îmbunătățit. De remarcat, nu toți pacienții cu IC după IM prezintă disfuncție sistolice. Într-adevăr, incidența și prevalența IC cu FEVS conservată — „IC diastolică”3 — sunt în creștere, reflectând faptul că afectarea funcției diastolice poate apărea independent de modificările

TABELUL 36-1 Modificări structurale și funcționale în remodelarea adversă a ventriculului stâng

AV, atrioventricular; BB, ramură de mănunchi.

FIGURA 36-1 Remodelarea ventriculară adversă după infarct miocardic acut (IM). Aterotromboza acută a arterei coronare este cea mai frecventă cauză de IM acut. Ischemia care rezultă induce o leziune acută a miocardului și inițiază un răspuns inflamator intens. Efectele hemodinamice acute ale IM sunt amplificate de modificările structurale și funcționale în zona de frontieră a infarctului și miocardul îndepărtat și de un răspuns neurohormonal și inflamator sistemic. Funcția cardiacă sistolică și diastolică afectată și presiunile de umplere crescute cu congestie venoasă pulmonară și sistemică duc la sindromul de insuficiență cardiacă. CV, Cardiovasculare; VS, ventricular stâng; SVR, rezistență vasculară sistemică.

FIGURA 36-2 Contribuția diferitelor componente celulare în remodelarea ventriculară. Remodelarea ventriculară după infarctul miocardic acut implică toate componentele celulare diferite. Cardiomiocitul reprezintă structura contractilă a inimii, o pierdere de celule viabile și/sau o afectare a contractilității sau relaxării reprezintă evenimentele centrale în progresia către remodelarea ventriculară adversă și insuficiența cardiacă. Întreaga structură miocardică trebuie păstrată, totuși, pentru ca cardiomiocitele să își exercite funcția contractilă, rezultând sistolă cardiacă. Miocardul are o structură capilară foarte bine dezvoltată. Disfuncția și/sau leziunea celulelor endoteliale subminează perfuzia tisulară în timpul infarctului miocardic acut și vindecării infarctului. Inima este bogată în fibroblaste, responsabile de crearea și menținerea unui țesut conjunctiv interstițial puternic, capabil să susțină forțele intense asociate sistolei cardiace. Fibroblastele sunt, de asemenea, responsabile pentru crearea unei cicatrici groase de infarct care se opune tendinței zonei de infarct de a se deforma și dilata (anevrism). Leucocitele sunt recrutate la inimă după leziuni ischemice și, în timp ce inflamația este necesară pentru vindecarea infarctului și curățarea resturilor, un răspuns inflamator exagerat poate promova leziuni suplimentare și poate întârzia vindecarea infarctului.

funcția sistolică globală și este frecventă în populația generală, precum și în populația post-IM. Într-un studiu recent la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI), un model de umplere diastolică restrictivă la ecocardiografie a fost asociat cu un risc de cinci ori mai mare de insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen, chiar și la acei pacienți cu funcție sistolică a ventriculului stâng conservată, în timp ce asocierea modelului diastolic

restrictiv și deprimarea ventriculului stâng a fost asociată cu o funcție sistolica mai mică a ventriculului stâng deprimat (45%) mai puțin decât 45% EV. risc crescut.

MECANISME CELULAR ȘI MOLECULARE

Deși descrierea originală a remodelării adverse se referă la modificări macroscopice, cercetările din ultimele decenii au identificat un proces de remodelare celulară și moleculară care precede și provoacă modificările macroscopice ale remodelării ventriculare. Miocardul este compus din cardiomiocite, celule endoteliale, fibroblaste și, de asemenea, leucocite rezidente și infiltrante (capitolul4se). Fiecare dintre aceste componente celulare joacă un rol în prevenirea sau promovarea remodelării ventriculare adverse (Figura 36-2).

Cardiomiocite

Moartea cardiomiocitelor este semnul distinctiv al IM, iar eliberarea proteinelor sarcomere (adică, troponinele) în fluxul sanguin este utilizată pentru a diagnostica IM acut (vezi Capitolul 6 și Capitolul 7).

în 24 până la 48 de ore de la debutul ischemiei. Reperfuzia asigură salvarea cardiomiocitelor rănite, dar recuperabile, dar accelerează dispariția cardiomiocitelor nesalvabile (vezi capitolul 24). Studiile morfologice și moleculare în infarctul miocardic acut au arătat că modalitățile multiple suprapuse ale morții celulare contribuie la miezul infarctului. Deși natura exactă și nomenclatura morții celulare în MI este un subiect de dezbatere, apoptoza se referă în general la o formă „tăcută” de moarte celulară, iar toate aceste forme de moarte celulară sunt caracterizate și diferențiate de oncoză, prin faptul că sunt mediate de procese de semnalizare active, dependente de energie. Necroptoza se referă, de asemenea, la moartea celulară programată, dar deși este un proces coordonat dependent de energie, ea împărtășește caracteristicile morfologice ale necrozei (adică ruptura celulară). Pierderea cardiomiocitelor continuă timp de câteva zile până la săptămâni după infarct miocardic, aparând în principal în miocardul de la marginea infarctului (zona de graniță) și promovând progresia către remodelarea ventriculară adversă și IC.4

Cardiomiocitele supraviețuitoare din zona de graniță prezintă modificări structurale și funcționale. Aceste celule sunt adesea descrise ca cardiomiocite „degenerate”, „miofibrilarlitice”, „vacuolizate” sau „autofagice” și există într-un echilibru delicat între moarte și supraviețuire.4 Aceste modificări duc la contracție afectată, cu risc crescut de expansiune a infarctului și de aritmogeneză. Cardiomiocitele din miocardul îndepărtat, dimpotrivă, sunt supuse stimulilor prohipertrofici, cum ar fi stresul crescut al peretelui (întinderea) și neurohormonii eliberați local sau sistemic - cum ar fi angiotensina II, aldosteronul și norepinefrina - sau mediatorii inflamatori - cum ar fi interleukina-1 p (IL-1p-factorul de necroză tumorală (IL-1p)-a). Creșterea secțiunii transversale sau a volumului cardiomiocitelor (hipertrofie) și dezvoltarea fibrozei interstițiale fără o creștere paralelă în patul capilar duc la un dezechilibru între perfuzie și cerere, ca urmare în primul rând a unei

difuzii afectate (distanță crescută între conținutul de oxigen capilar și mitocondriile cardiomiocite mitocondriale și relaxarea mitocondriei intravitale și intravitale crescute) presiunile, reducând astfel și mai mult gradientul de perfuzie subendocardică.

Dezechilibrul în perfuzie-versus-cerere și mediul neurohormonal și proinflamator promovează disfuncția diastolică și sistolica a cardiomiocitelor și tranziția de la semnalizarea prohipertrofie la proapoptoză. Acest proces are ca rezultat pierderea în continuare a miocardului viabil, stimularea în continuare a mecanismelor compensatorii, într-un cerc vicios, ducând la remodelarea ventriculară progresivă și IC.4 Pierderea funcției contractile și afectarea relaxării cardiomiocitelor sunt, prin urmare, contribuții majori la remodelarea ventriculară adversă și IC după IM (vezi capitolul 25).

Celulele endoteliale

Endoteliul reglează tranzitul oxigenului și al nutrienților între sânge și cardiomiocite. Celulele endoteliale sunt extrem de sensibile la ischemie. Moartea celulelor endoteliale precede și favorizează moartea cardiomiocitelor în ischemie, prin eliberarea de factori proapoptotici. Nu există restitutio ad integrum (restabilirea la starea inițială) după infarct în inimă – în mare parte datorită faptului că odată ce integritatea vasculară este compromisă, microvascularizarea nu este restabilită în mod funcțional5. Rețeaua capilară din zona infarctului seamănă cu țesutul de granulație dintr-o rană cu capilare scurte, ectatice și haotic distribuite. Endoteliul reglează, de asemenea, aderența și migrarea leucocitelor în timpul fazei de reparare. Modificările proinflamatorii ale celulelor endoteliale apar în câteva minute de la debutul ischemiei și persistă săptămâni întregi. Pierderea integrității microvasculare este considerată a fi responsabilă pentru lipsa reperfuziei la nivel tisular în ciuda revascularizării coronariene epicardice care se observă ocazional în IM (fenomenul „fără reflux") și prefigurează o pierdere mai mare a miocardului și modificări adverse de remodelare (vezi capitolul 24).5

Fibroblastele

Inima conţine un număr mare de fibroblaste.6 Matricea interstiţială de colagen din miocard este esenţială pentru menţinerea compactă a structurii miocardice în timpul sistolei, când se aplică forţe de tensiune intense. Dacă ţesutul conjunctiv nu era prezent sau dacă avea o rezistenţă redusă la tracţiune, inima s-ar „rupe" în timpul sistolei prin „scurgere" în punctele cu cea mai mică rezistenţă. Această matrice este întreținută cu grijă de fibroblastele rezidente. Când presiunea din inimă crește, cum ar fi hipertensiunea arterială sistemică sau stenoza valvei aortice, conținutul de colagen crește în paralel. În timpul IM acut, zona infarctului suferă un proces necrotic care reduce semnificativ rezistența la tracțiune. Colagenazele derivate din leucocite slăbesc și mai mult zona de infarct prin ruperea țesutului conjunctiv. Ca mecanism compensator la stresul crescut al peretelui (întindere), fibroblastele proliferează și se diferențiază în miofibroblaste, care se aliniază de-a lungul peretelui ventricular, oferind o contracție parțială în timpul sistolei și producând cantități mari de colagen. Aceste modificări oferă o rezistență opusă forțelor sistolice care ar promova excursia spre exterior a zonei de infarct și ruptura.6 Citokinele inflamatorii, totuși,

inhibă proliferarea fibroblastelor și sinteza colagenului, astfel încât inflamația nerezolvată întârzie vindecarea și repararea infarctului (vezi și capitolul 4).

În era pre-reperfuzie, când infarctele erau mai mari și mai probabil să fie complet transmurale, incidența rupturii cardiace la 3 până la 5 zile după IM nu era neglijabilă, cu rate raportate de 1% până la 2%. Cu reperfuzie promptă, fenomenul frontului de undă al morții ischemice este avortat, iar infarctul implică mai des 25% până la 75% din peretele ventricular, lăsând o margine epicardică de miocard viabil și făcând ruptura cardiacă destul de rară (mai puțin de 0,1%).

Un alt rol critic al fibroblastului este sinteza de colagen pentru a înlocui progresiv zona de infarct cu o cicatrice fibrotică. Deși afectarea depunerii de colagen reduce rezistența la tracțiune și promovează dilatarea și formarea anevrismului, depunerea excesivă de colagen poate promova IC prin creșterea rigidității ventriculare, ceea ce duce la disfuncție diastolică și tulburări de umplere.

Leucocite

Leucocitele ocupă un rol central în răspunsul tisular la leziune (vezi și capitolul 4).7 În timpul IM, inflamația miocardică atinge vârfuri între 24 și 96 de ore și apoi se rezolvă treptat în 2 până la 4 săptămâni. Leziunea este asociată cu eliberarea de modele moleculare asociate pericolului care declanșează formarea unei structuri macromoleculare, inflamazomul, care inițiază și amplifică răspunsul inflamator prin eliberarea unor cantități mari de IL-1p și IL-18. Deși un anumit grad de inflamație este probabil necesar pentru vindecarea normală, un răspuns inflamator exuberant promovează disfuncția miocardică, edemul, expansiunea infarctului, moartea celulară în cardiomiocite din zona de graniță și agravarea funcției sistolice și diastolice. Rezolvarea răspunsului inflamator este un răspuns fiziologic care limitează edemul, rigiditatea și disfuncția inutile. Prin urmare, o întârziere în rezoluția inflamației reprezintă un mecanism patogenetic potențial suplimentar al remodelării ventriculare adverse.

Nivelurile crescute de proteină C reactivă (CRP) și alți biomarkeri inflamatori măsurați la internarea în spital, în primele 2 până la 5 zile sau la externare prezic în mod constant remodelarea ventriculară adversă, iar HF8 Nivelurile crescute ale CRP prezic în mod independent afectarea funcției diastolice la pacienții cu IM acut, independent de afectarea funcției sistolice.

DETERMINANȚII REMODELĂRII VENTRICULARE ADVERSE

Reperfuzie în timp util și „Fără reflux"

Mărimea infarctului este cel mai important predictor al remodelării adverse și depinde liniar de cantitatea de

Artera coronariană aterotromboză salvare miocardică prin reperfuzie („timpul este mușchi"). Ca atare, lipsa reperfuziei în timp util din cauza tratamentului ineficient sau a

prezentării întârziate oferă un prognostic nefavorabil. Reperfuzia afectată la nivel de țesut sau „fără reflux” se referă la persistența obstrucției microvasculare în ciuda permeabilității arterei coronare epicardice.5 Reducerea timpului până la reperfuzie – inclusiv inițierea tratamentului înainte de sosirea la spital și optimizarea terapiilor antiplachetare și anticoagulante – pare să favorizeze reperfuzia mai completă, pentru a preveni noreflow și pentru a combate modificările negative ale remodelării (13). Durata exactă a ferestrei de salvare miocardică la pacienții cu IM nu este stabilită (Figura 36-3). În primele studii de fibrinoliză, beneficiile reperfuziei au fost cele mai mari în primele 6 ore și minime între 13 și 24 de ore (vezi capitolul 15). Prin contrast, într-un studiu în care PCI primară pentru IM a fost efectuată între 12 și 48 de ore, PCI primară a condus la salvarea miocardică măsurabilă în comparație cu terapia medicală și un beneficiu ulterior de supraviețuire la 4 ani de urmărire comparativ cu terapia medicală singură.9

Remodelări adverse
și insuficiență cardiacă

Reperfuzia întârziată și „ipoteza arterei deschise”

Pacienții care nu au primit reperfuzie precoce prezintă un risc semnificativ mai mare de remodelare adversă, IC și deces. „Ipoteza arterei deschise” postulează că, în comparație cu lipsa reperfuziei, o reperfuzie întârziată a arterei legate de infarct oferă un beneficiu care este independent de economisirea infarctului și, cel puțin parțial, independent de timp. Această ipoteză s-a bazat în mare parte pe analiza longitudinală a datelor din studiile de reperfuzie în care a fost evident că pacienții cu o arteră patentată legată de infarct au avut un avantaj de supraviețuire după externarea din spital, care a rămas foarte semnificativ din punct de vedere statistic chiar și după corectarea dimensiunii infarctului și a fracțiunii de ejecție a ventriculului stâng. Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice prospective randomizate susțin doar parțial această ipoteză. Cel mai mare studiu clinic a repartizat aleatoriu peste 2000 de pacienți, la 3 până la 21 de zile după infarct miocardic, să fie supuși ICP sau să primească terapie medicală și nu a reușit să arate niciun avantaj al revascularizării tardive a unei artere total ocluse. Cu toate acestea, o meta-analiză a 5 studii, inclusiv un substudiu ecocardiografic în cadrul celui mai mare studiu, a arătat un efect benefic al revascularizării tardive a unei artere total ocluse asupra remodelării ventriculare stângi.10 Beneficiile revascularizării tardive au fost sporite atunci când meta-analiză a inclus studii care înrolau și pacienți cu boală arterială semnificativă, dar non-totală9 ischemia recurentă a zonei de frontieră a infarctului poate pune în pericol vindecarea infarctului și/sau remodelarea ventriculară și/sau poate promova aritmiile.

Răspuns hipertrofic

Hipertrofia compensatorie a segmentelor miocardului neinfarctate este, cel puțin parțial, protectoare. Raportul dintre diametrul ventriculului stâng și grosimea peretelui reflectă progresia răspunsului hipertrofic în raport cu magnitudinea dilatației. Când predomină dilatarea, se numește hipertrofie excentrică, care se caracterizează prin debit cardiac inițial păstrat, dar este, de asemenea, legată de dilatarea progresivă și disfuncția sistolică (Figura

36-4). Acest model este observat mai frecvent la bărbați.11 Când predomină hipertrofia, modelul se numește hipertrofie concentrică, care este protejată de dilatarea progresivă, dar este și asociată cu un compromis hemodinamic acut mai semnificativ, cu presiuni de umplere semnificativ crescute și debit cardiac redus. Acest model este observat mai frecvent la femei11 (vezi Figura 36-4).

Moartea celulelor, senescența și regenerarea

Studiile post-mortem la pacienții cu IM recent și studii experimentale pe animale arată că moartea cardiomiocitelor în infarct, zona de graniță și miocardul îndepărtat continuă zile și săptămâni după insulta inițială, promovând remodelarea ventriculară adversă.4 Rolurile senescenței și regenerării în IM și IC nu sunt pe deplin stabilite. Vârsta avansată și alte afecțiuni care promovează senescența și/sau afectează capacitatea de regenerare (de exemplu, cancer, chimioterapie, boli inflamatorii cronice sau autoimune, terapii imunosupresoare) sunt asociate cu remodelarea ventriculară semnificativ mai proastă.

Răspuns fibrotic

După cum sa discutat mai devreme, deteriorarea sintezei de colagen poate promova dilatarea ventriculară și formarea anevrismului; cu toate acestea, un răspuns exuberant poate face ventriculul excesiv de rigid, cu afectarea consecutivă a umplerii ventriculului stâng (Figura 36-5). Biomarkerii sintezei și turnover-ului de colagen prezic remodelarea ventriculară adversă.12

Postîncărcare, preîncărcare și efort pe perete

Creșterea tensiunii de perete (întindere) induce semnale prohipertrofice, profibrotice și proapoptotice în inimă. Hipertensiunea arterială sistemică preexistentă este frecventă la pacienții cu IM și prezice remodelarea ventriculară nefavorabilă. Acest risc crescut este adesea legat de prezența hipertrofiei ventriculare stângi, care face ca miocardul să fie mai sensibil la ischemie și la modificările preîncărcării și postîncărcării. Presiunile de umplere ventriculare crescute în timpul IM, secundare relaxării afectate și/sau retenției de lichide, reflectă un compromis hemodinamic mai sever și prezic un rezultat mai rău. În consecință, pacienții cu stenoză valvulară aortică semnificativă au un profil nefavorabil similar în timpul IM. Insuficiență valvulară aortică sau mitrală; conducând la preîncărcare crescută, în general sunt mai bine tolerate, dar oferă și o creștere a tensiunii pe perete și stimulează dilatarea ventriculară. Markerii stresului anormal al peretelui - adică peptidele natriuretice - prezic remodelarea cardiacă adversă și IC după IM.

Activarea neurohormonală

Traducerea rezultatelor studiilor preclinice de blocare neurohormonală în studiile clinice în IM a fost unul dintre cele mai mari succese științifice și clinice în cardiologie. În modelele experimentale, IM mare nereperfuzat induce o activare intensă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemelor adrenergice simpatice. Aceste sisteme răspund la răni și hipoperfuzie și sunt foarte conservate prin evoluție. În timpul infarctului miocardic

acut, ca urmare a ischemiei și leziunilor, contractilitatea scade și presiunile de umplere cresc, ceea ce duce la o reducere a volumului vascular cerebral și la vasoconstricție reflexă și tahicardie în încercarea de a menține o perfuzie adecvată a organelor vitale. Deși aceste mecanisme sunt esențiale pentru supraviețuirea imediată în timpul IM mare, ele promovează, de asemenea, remodelarea ventriculară adversă și IC prin favorizarea extinderii dimensiunii infarctului secundar cererii crescute, expansiunii infarctului din cauza stresului crescut al peretelui și hipertrofiei excentrice compensatorii ca răspuns la postsarcina crescută (Figura 36-6). Cu cât este mai mare dimensiunea infarctului și compromisul hemodinamic inițial, cu atât este mai mare gradul de activare neurohormonală și mai probabil progresia către remodelarea ventriculară adversă. În conformitate cu aceste observații, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (sau blocanții receptorului de angiotensină), blocanții receptorilor p-adrenergici și antagoniștii aldosteronului reduc probabilitatea și severitatea remodelării ventriculare adverse în infarct miocardic cu risc ridicat (adică, infarct mare și infarct miocardic puternic asociat cu simptome HF deprimate sau HF).

Inflamaţie

Cu mai bine de un secol în urmă, medicii au observat că o febră scăzută în timpul IM prevestește un prognostic prost. S-a demonstrat că o listă lungă de biomarkeri inflamatori (vezi capitolul 8) prezice ruptura cardiacă, remodelarea ventriculară mai gravă, IC

și moartea după IM, independent de alte variabile, cum ar fi dimensiunea infarctului sau funcția sistolică a ventriculului stâng, ceea ce sugerează că un răspuns inflamator excesiv de zelos poate promova leziuni suplimentare și remodelare adversă.7

În lumina capacității sporite a omenirii de a reduce infecția microbiană (datorită condițiilor de igienă îmbunătățite) și de a le combate (cu antimicrobiene), biologia răspunsului inflamator la rănire pare acum redundantă. Receptorii Toll-like și Nod-like (TLR și NLR) și alți senzori sunt esențiali pentru a detecta infecția microbiană, a activa inflamazomul și a iniția răspunsul inflamator. Cu toate acestea, receptorii TLR și NLR și inflamazomul sunt activați și în leziuni sterile, cum ar fi MI acut (vezi și capitolul 4).13 În absența unui factor microbian, răspunsul inflamator este în general excesiv în raport cu amploarea leziunii. Deși este necesar un anumit grad de răspuns pentru a recruta leucocite și a curăța resturile de țesut, inflamația devine ea însăși un mecanism de boală. Mecanismele prin care inflamația promovează leziuni suplimentare sunt legate de promovarea morții cardiomiocitelor (prin apoptoză sau piroptoză), afectarea funcției contractile a cardiomiocitelor supraviețuitoare, distrugerea țesutului interstițial care duce la reducerea rezistenței la tracțiune a miocardului și formarea afectată a unei cicatrici structurate de infarct (Figura 336-7).

Remodelare electrică și neuroautonomă cardiacă

Aritmiile ventriculare și atriale sunt semnificativ mai frecvente la pacienții cu IC. Modificările structurale ale mușchiului cardiac, în primul rând dilatarea și fibroza, promovează reintrarea și alte mecanisme aritmogene. În paralel cu modificările de

structură, funcția electrică a cardiomiocitelor este de asemenea alterată, iar aceste modificări sunt considerate a favoriza aritmiile. Astfel de modificări funcționale nu sunt rezultatul pasiv al leziunii, ci mai degrabă adaptări care necesită energie cunoscute sub numele de remodelare electrică cardiacă.14 Mecanismele exacte și implicațiile clinice ale remodelării electrice nu sunt bine înțelese până în prezent. Inima este inervată de sistemele nervos simpatic și parasimpatic. IC se caracterizează printr-un dezechilibru al tonusului simpatic/parasimpatic, cu tonus simpatic crescut și tonus parasimpatic tocit, care este considerat a fi un alt mecanism prin care remodelarea adversă favorizează aritmiile (vezi capitolul 28).15

ABORDAREA REMODELĂRII VENTRICULARE ADVERSE ÎN PRACTICA CLINICĂ

Remodelarea ventriculară este un marker surogat stabilit pentru severitatea bolii după MI.1 Utilizând clasificarea IC de la Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA), mărirea sau disfuncția ventriculară este denumită „stadiul B IC” – boala cardiacă structurală care predispune la IC. Într-adevăr, remodelarea mai extinsă prezice simptomele IC, necesitatea de spitalizare pentru IC și moartea prematură din cauza IC sau aritmii. Mai mult, tratamentele care s-au dovedit a combate remodelarea ventriculară adversă reduc, de asemenea, mortalitatea tardivă legată de IM. Prin urmare, este un standard de îngrijire evaluarea dimensiunilor cardiace și a funcției sistolice în timpul spitalizării inițiale la pacienții cu IM acut și apoi din nou în decurs de 6 luni pentru a identifica subiecții cu risc ridicat (vezi capitolul 13 și capitolul 30).

Ghid de terapie medicală recomandată

După cum sa discutat anterior, reperfuzia în timp util în timpul MI este pilonul terapiei IM și primul pas în limitarea dimensiunii infarctului și scăderea probabilității de remodelare adversă. Odată ce reperfuzia și/sau stabilizarea au fost realizate, terapia medicală adjuvantă este indicată pentru prevenirea remodelării ventriculare adverse (Tabelul 36-3). Mai mult, ghidurile ACC/AHA recomandă stratificarea riscului de IC la pacientul cu IM.

Blocante de angiotensină și aldosteron

Utilizarea inhibitorilor ECA la pacienții cu IAM reprezintă unul dintre cele mai ilustre succese ale cercetării translaționale. Cercetările la animale cu IAM au arătat activarea activării sistemice și regionale a sistemului renină-angiotensină și au identificat în ACE o etapă limitativă în cascadă. Reducerea nivelurilor de angiotensină II cu inhibitori ai ECA a îmbunătățit semnificativ procesul de remodelare ventriculară, prevenind remodelarea adversă. Beneficiile asupra remodelării și IC au fost reproduse în studiile clinice de fază II și III și au contribuit la o reducere semnificativă a mortalității IMA în era pre-reperfuzie. Totuși, acele studii clinice au arătat că beneficiile acumulate pentru diferiții blocanți ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost în mare parte limitate la acei pacienți care prezentau deja semne de remodelare adversă înainte de inițierea terapiei.

TABELUL 36-3 Terapia medicală pentru prevenirea sau tratarea remodelării ventriculare adverse

LOE, Nivel de evidență; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic.

(adică mărirea ventriculului stâng sau disfuncția sistolice). Acei pacienți cu dimensiuni mici de infarct sau zone mici de anomalii de mișcare a peretelui și funcție sistolica globală păstrată au avut tendința de a se descurca bine, independent de tratament. Odată cu apariția reperfuziei prompte, dimensiunea infarctului tinde

să fie mai mici iar efectele hemodinamice iniţiale tind să fie mai puţin pronunţate. Eficacitatea acestor inhibitori în cazul IAM reperfuzat cu funcție sistolica ventriculară stângă păstrată nu este stabilită, astfel încât tratamentul cu blocante de angiotensină sau aldosteron este recomandat pentru acei pacienți cu IM și fie funcție sistolica globală redusă, simptome de IC, localizare anterioară a infarctului în STEMI sau diabet (vezi și capitolul 25).

0-Blocante adrenergice

Blocantele p-adrenergice (p-blocantele), în schimb, sunt recomandate pentru terapia orală, a fi începută la doze mici, în primul rând pentru a reduce riscul aritmic și ischemic la toţi pacienţii cu IM (vezi capitolul 13). Dacă p-blocantele previn și remodelarea adversă în toate circumstanțele este controversat, iar utilizarea sistematică a dozelor mai mari de p-blocante în timpul IM crește riscul de hipotensiune arterială și șoc cardiogen.

Alte terapii farmacologice

Nu este stabilit dacă tratamentele adjuvante pentru IM, cum ar fi inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (CoA) reductază, statinele și terapiile antiplachetare, au vreun efect asupra remodelării adverse.

CERCETARE CLINICĂ ŞI TRANSLAŢIONALĂ ÎN DESFĂŞURARE

Terapii antiinflamatorii

Un răspuns inflamator intens organizat este declanșat după ischemia și necroza miocardică și implică toate componentele imunității înnăscute, afectând atât cardiomiocitele, cât și celulele necardiomiocite. Inflamația este declanșată de leziuni tisulare. Răspunsul inflamator mediază vindecarea rănilor și formarea cicatricilor și afectează remodelarea ventriculară. În ciuda numeroaselor cercetări preclinice, multe încercări terapeutice care vizează reducerea inflamației în infarct miocardic acut în ultimele decenii nu au reușit să se traducă în cadrul clinic din cauza vindecării afectate, riscului crescut de ruptură cardiacă sau lipsei de beneficii suplimentare în plus față de terapiile standard (Tabelul 36-4). remodelare ventriculară.16

Agenți antiinflamatori nespecifici

Steroizi

Glucocorticoizii sunt agenți antiinflamatori puternici care acționează asupra căilor genomice și nongenomice și sunt utilizați în mod obișnuit într-o varietate de condiții clinice. Studiile clinice cu glucocorticoizi la pacienții cu IM au arătat rezultate contradictorii. Preocupările timpurii cu privire la afectarea vindecării infarctului - apărute în epoca pre-reperfuziei - nu sunt susținute de constatările din studiile clinice mai recente și o astfel de afectare fie este observată doar la un anumit subgrup de pacienți (de exemplu, cei cu utilizare pe termen lung de steroizi, primul IM sau IM transmural fără reperfuzie) sau este mai degrabă un efect perceput. Cu toate acestea, glucocorticoizii au un efect și asupra retenției de apă, edemului, hiperglicemiei și atrofiei musculare. Prin urmare, ghidurile actuale recomandă împotriva utilizării glucocorticoizilor în IM acut.16

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt, de asemenea, agenți antiinflamatori largi care inhibă producția de prostanoizi. Studiile observaționale în IM în era pre-reperfuziei au arătat o asociere între utilizarea AINS și rezultate clinice mai proaste și o asociere cu ruptura ventriculară. AINS au condus, de asemenea, la o creștere semnificativă a valorilor tensiunii arteriale, la scăderea fluxului sanguin renal, la creșterea agregării trombocitelor și la creșterea riscului de sângerare gastrointestinală. Prin urmare, ghidurile clinice actuale recomandă împotriva tratamentului cu AINS și recomandă în mod activ întreruperea tratamentului cu AINS în momentul STEMI.16

Inhibarea proceselor inflamatorii vizate Adeziunea și migrarea leucocitelor

O abordare mai țintită, care inhibă aderența și migrarea leucocitelor, a fost testată cu tehnologii derivate din anticorpi care blochează integrinele, care sunt molecule de contact exprimate pe suprafața celulară a neutrofilelor, trombocitelor sau celulelor endoteliale. Studiile clinice care blochează integrinele cheie, cum ar fi CD11, CD18 și P-selectina, nu au reușit să arate o îmbunătățire clară a vindecării infarctului sau a rezultatelor clinice.16 O posibilă explicație pentru rezultatele negative cu acești agenți este că durata ischemiei observată în studii este mai lungă decât cea din modelele experimentale de ischemie-reperfuzie, ceea ce duce la limitarea ireversibilă a eneficacității celulelor și a leziunii ireversibile a celulelor. intervenția propusă.

Complement Cascade

Cascada complementului este activată devreme în timpul IM acut și participă activ la leziuni de ischemie-reperfuzie, activând leucocitele și celulele endoteliale, crescând eliberarea de citokine proinflamatorii și provocând moartea celulelor cardiomiocite. În ciuda cercetărilor preclinice promițătoare, a studiilor favorabile de siguranță/tolerabilitate și a semnalelor pozitive din studiile de fază II, studiile clinice de fază III cu inhibitori ai cascadei complementului nu au reușit să arate beneficiul clinic propus.16

Citokine

Strategiile mai recente care vizează blocarea selectivă a citokinelor care acționează în amonte în cascadă, mai degrabă decât suprimarea globală a răspunsului în aval, au arătat unele rezultate promițătoare în cercetările preclinice și studiile clinice pilot. siguranța și tolerabilitatea acceptabile a blocării IL-1p la pacienții cu STEMI, iar dovezile inițiale sugerează un beneficiu clinic în prevenirea IC după MI.17 În prezent este în desfășurare un studiu clinic amplu de fază III de prevenire secundară a blocării IL-1p la pacienții cu IM anterior (Clinicaltrials.gov NCT 0127846). A1-antitripsina (AAT) derivată din plasmă exercită un efect antiinflamator independent de activitatea de inhibare a serin proteazei, ceea ce duce la o eliberare redusă de IL-1 p. Un mic studiu pilot al AAT derivat din plasmă a fost finalizat recent în MI.16 acut

Factorul de necroză tumorală (TNF)-a este o altă citokină proinflamatoare. TNF-a este suprareglat la începutul Ml, promovând disfuncția cardiacă. Blocarea sistemului TNF-a în AMI experimentală a condus însă la rezultate contradictorii. Un mic studiu clinic recent cu etanercept, un blocant TNF-a care acționează ca o capcană circulantă, la 26 de pacienți cu IM acut a arătat o scădere a numărului de neutrofile și a concentrațiilor plasmatice de IL-6 la 24 de ore, dar o creștere neașteptată a agregării trombocitelor-monocite. Cu toate acestea, blocantele TNF-a (etanercept și infliximab) au dat rezultate dezamăgitoare la pacienții cu IC cronică, cu o creștere dependentă de doză a evenimentelor cardiace adverse. Prin urmare, medicamentele care blochează TNF-a sunt considerate a fi contraindicate la pacienții cu sau cu risc de HF16

Metaloproteinaze

Metaloproteinazele (MMP) degradează colagenul, contribuind la subțierea cicatricilor, formarea și ruptura anevrismului în zona infarctată și la remodelarea ventriculară adversă în zonele îndepărtate. Cercetările preclinice au sugerat că inhibarea MMP-2 și -9 ar duce la o remodelare mai favorabilă și ar preveni IC. Cu toate acestea, studiile clinice cu un inhibitor de MMP țintit nu au reușit să arate beneficii într-un studiu clinic de fază II, în timp ce doxiciclina, un antimicrobian tetraciclină, care inhibă și MMP-2 și -9, s-a demonstrat într-un studiu clinic de fază II pentru a reduce dilatarea ventriculară la 6 luni la pacienții cu STEMI și disfuncție sistolică a ventriculului stâng.

Terapia cu imunoglobuline

Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) este obținută prin punerea în comun a anticorpilor imunoglobulinei umane de la donatori, cu efecte antiinflamatorii care apar prin mai multe mecanisme. Un mic studiu recent de fază II la pacienții cu IM nu a arătat niciun efect asupra remodelării ventriculare.16

Factori de creștere

Vindecarea infarctului se caracterizează printr-o creștere a factorilor de creștere endogeni care acționează prin protejarea concomitentă a cardiomiocitelor și a celulelor endoteliale de leziunile ischemice și inflamatorii, promovând neoangiogeneza și, eventual, promovând regenerarea cardiomiocitelor. În ciuda unui număr semnificativ de studii preclinice care

arată efectele benefice ale eritropoietinei (EPO) și derivaților, factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-monocite (GM-CSF), rezultatele studiilor clinice la pacienții cu STEMI nu sunt suficient de clare pentru a justifica utilizarea acestor agenți în administrarea clinică a acestor agenți1936-5. a fost studiat în mai multe studii unice și multi-centre care au raportat rezultate contradictorii în ceea ce privește eficacitatea și siguranța sa, cu preocupări inerente cu dimensiunea crescută a infarctului, obstrucția microvasculară sau complicațiile trombotice. G-CSF a fost, de asemenea, studiat în mai multe studii clinice destul de mici, arătând un potențial efect benefic mic al G-CSF asupra remodelării ventriculului stâng, dar însoțit

printr-un raport semnal-zgomot insuficient pentru a obține rezultate concludente. GM-CSF a fost studiat într-un mic studiu unic al pacienților cu STEMI considerați a fi ineligibili pentru reperfuzie precoce și a arătat efecte benefice asupra remodelării ventriculare stângi. Prin urmare, până în prezent, nu s-a dovedit nicio terapie țintită a factorilor de creștere să prevină sau să trateze remodelarea adversă a ventriculului stâng în studii clinice randomizate mari.

Regenerare cardiacă

Regenerarea cardiomiocitelor în inima adultă are loc fiziologic într-un ritm extrem de scăzut, ceea ce i-a determinat pe oamenii de știință în trecut să considere inima un organ postmitotic. O creștere a acestei regenerări se observă după IM în miocardul care mărginește infarctul. Deși este clar că procesul de regenerare fiziologică este insuficient pentru a restabili integritatea inimii, cercetările preclinice și studiile clinice pilot au sugerat că creșterea procesului poate fi utilizată pentru a preveni remodelarea cardiacă adversă. Acest subiect este tratat separat în capitolul 22.

Dispozitive de constrângere diastolică cardiacă

Pierderea miocardului contractil în timpul IM duce la modificări ale tulpinii regionale și globale. Întinderea infarctului și a zonei de graniță nu numai că este ineficientă din punct de vedere mecanic, dar induce și modificări biologice în întreaga inimă, promovând hipertrofia, apoptoza și fibroza. Într-un model de IM cu perete anterior mare la oaie, zona de frontieră se mărește progresiv (expansiunea infarctului) și își pierde contractilitatea în ciuda prezenței perfuziei coronariene normale. Pentru a contracara tulpina, au fost dezvoltate mai multe dispozitive de constrângere diastolică.21 După un interes inițial pentru utilizarea unui mușchi al peretelui toracic, latissimus dorsi, pentru a înveli ventriculul stâng și a-l contracta la frecvență optimă (cardiomioplastie dinamică), studiile clinice de fază I și II la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă au condus la reducerea entuziasmului în ceea ce privește preocuparea de lungă durată a procedurii.

Dispozitivele au fost, de asemenea, dezvoltate pentru un scop similar. Cel mai studiat dispozitiv de acest fel, dispozitivul de suport cardiac CorCap (CSD) (Acorn Cardiovascular, St. Paul, Minnesota), este un dispozitiv cu plasă de poliester care a fost supus unor teste

preclinice extinse și teste clinice de fază I-II la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Studiile preclinice în modelul MI de ovine au arătat păstrarea contractilității zonei de frontieră și a funcției sistolice globale. Au urmat studii clinice de fază I și II la pacienții cu cardiomiopatie valvulară și nonvalvulară dilatată stabilită, care arată o îmbunătățire semnificativă a remodelării ventriculare, cu „reverse remodeling" – scăderea volumelor telediastolice și telesistolice – observată în multe cazuri. Aceste îmbunătățiri au fost asociate cu o scădere subiectivă ușoară a simptomelor de IC și o nevoie redusă de suport avansat pentru IC, fără niciun efect asupra FEVS sau asupra supraviețuirii la 5 ani. Cu toate acestea, experiența cu dispozitivul de suport cardiac CorCap la pacienții cu IM acut sau recent lipsește, iar dispozitivul CorCap nu este aprobat pentru utilizare clinică în prezent.

Dispozitivul de reținere cardiacă HeartNet (Paracor Medical Inc., Sunnyvale, California) este un dispozitiv realizat din plasă flexibilă și elastică de nitinol, care este introdus pentru a se potrivi peste ambii ventriculi, lăsând vârful descoperit. Datele experimentale la oile cu cardiomiopatie ischemică au fost promițătoare. Un studiu clinic de fază I-II pe 39 de pacienți a fost finalizat, dar a arătat doar o ușoară atenuare a simptomelor subiective de IC și nu a reușit să arate modificări semnificative ale dimensiunilor și funcției cardiace. De asemenea, lipsește experiența clinică cu dispozitivul HeartNet în infarct miocardic acut sau recent.

Dispozitivul Coapsys (Myocor, Maple Grove, Minnesota) este un sistem compus din două plăcuțe conectate printr-un cordon transventricular. Acest dispozitiv a fost testat în principal pentru a reduce severitatea insuficienței mitrale funcționale asociate cu cardiomiopatia ischemică și nonischemică. Studiul de fază II RESTOR-MV a arătat rezultate promițătoare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență mitrală funcțională severă. De asemenea, lipsește experiența clinică cu dispozitivul Coapsys în infarct miocardic acut sau recent.

Dispozitivul Parachute este un dispozitiv de restaurare ventriculară percutanată introdus în apexul ventricular stâng. Într-un studiu de fezabilitate de fază I-II pe 31 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență cardiacă, implantarea dispozitivului a părut a fi sigură și a dus la apicale ventriculului stâng eficient.

excluderea și o reducere a volumelor efective ale ventriculului stâng. Semnificația clinică a acestor efecte este explorată într-un studiu clinic de fază III (Clinicaltrials.gov NCT01614652).

Cercetările preclinice în curs de desfășurare explorează utilizarea dispozitivelor de constrângere ca platforme pentru furnizarea de medicamente și/sau terapie celulară. În prezent, nu există dispozitive sau tratament aprobate pentru constrângerile diastolice pentru pacienții cu IM acut.21

Schele biologice

Pe lângă explorarea dispozitivelor mecanice pentru a modifica remodelarea ventriculară, terapiile experimentale cu biomateriale au fost investigate ca o abordare pentru înlocuirea cardiomiocitelor necrotice și pentru repararea matricei extracelulare deteriorate. Deși

conceptul este intrigant, investigarea schelelor biologice pentru prevenirea remodelării după IM este într-un stadiu incipient.22

REZUMAT

Supraviețuitorii după infarct miocardic acut rămân expuși unui risc crescut de infarct miocardic recurent și de dezvoltare a IH În ciuda progresului impresionant în tratamentul precoce al IM acut, realizat în principal prin reperfuzie promptă și blocare neurohormonală, incidența IH după IM rămâne inacceptabil de mare. Evoluția de la MI acut la HE se caracterizează prin modificări structurale și funcționale ale inimii, remodelare adversă a ventriculului stâng și afectarea funcției sistolice și diastolice. Determinantul major pentru remodelarea adversă a ventriculului stâng este dimensiunea infarctului. Îmbunătățirea strategiilor de reperfuzie s-a tradus la dimensiuni progresiv mai mici ale infarctului. În ciuda acestui progres și în ciuda unei reduceri clare a dilatației precoce a ventriculului stâng și a disfuncției sistolice, modificările cardiace structurale în timpul IM duc la o afectare a funcției diastolice și o creștere a stresului peretelui care servește atât ca cauză imediată a simptomelor HE, în principal din cauza presiunilor mari de umplere, cât și ca stimul pentru dilatația tardivă a ventriculului stâng și dilatația sistolică a ventriculului stâng. Identificarea pacienților cu IM acut cu sau cu risc de remodelare adversă a ventriculului stâng este, prin urmare, esențială pentru a preveni dezvoltarea HE și decesul asociat.

Lista clasică de lectură

Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A: Rolul patofiziologic al apoptozei miocardice în remodelarea ventriculară stângă post-infarct, J Cell Physiol 193:145-153, 2002.

Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A, și colab.: „Ipoteza arterei deschise”: noi perspective clinice și patofiziologice, Cardiology 100:196-206, 2003.

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N: Remodelarea cardiacă - concepte și implicații clinice: o lucrare de consens de la un forum internațional privind remodelarea cardiacă, J Am Coll Cardiol 35:569-582, 2000.

Kim CB, Braunwald E: Potențiale beneficii ale reperfuziei tardive a miocardului infarct. Ipoteza arterei deschise, Circulation 88(5 Pt 1):2426-2436, 1993.

Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E: Influența terapiei cronice cu captopril asupra ventriculului stâng infarctat al șobolanului, Circ Res 57:84-95, 1985.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA și colab.: Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. The SAVE Investigators, N Engl J Med 327:669-677, 1992.

Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, și colab.: Efectul captoprilului asupra dilatației ventriculare progresive după infarctul miocardic anterior, N Engl J Med 319:80-86, 1988.

Referințe

Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM și colab.: Evaluarea cantitativă a efectelor medicamentelor sau dispozitivelor asupra remodelării ventriculare ca predictori ai efectelor terapeutice asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă: o abordare meta-analitică, J Am Coll Cardiol 56:392-406, 2010.

Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al.: Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarct, Circulation 118:2057-2062, 2008.

Abbate A, Arena R, Abouzaki N, și colab.: Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: refocusing on diastole, Int J Cardiol 179:430-440, 2015.

Abbate A, Narula J: Rolul apoptozei în remodelarea ventriculară adversă, Heart Fail Clin 8:79-86, 2012.

Schwartz BG, Kloner RA: Coronary no reflow, J Mol Cell Cardiol 52:873-882, 2012.

Shinde AV, Erangogiannis NG: Fibroblastele în infarctul miocardic: un rol în inflamație și reparare, J Mol Cell Cardiol 70:74-82, 2014.

Erangogiannis NG: Răspunsul inflamator în leziunea miocardică, repararea și remodelarea, Nat Rev Cardiol 11:255-265, 2014.

Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, et al.: Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarct, Eur Heart J Acute Cardiovasc Cam, 2015 Eeb 13. pii: 2048872615568965. [Epub ahead of print].

Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL și colab.: Beneficii de supraviețuire și remodelare cardiacă la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate tardive a arterei legate de infarct: dovezi dintr-o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, J Am Coll Cardiol 51:956-964, 2008.

Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GG: Intervenția coronariană percutanată târzie pentru artera totală obținută legată de infarct: o meta-analiză a efectelor asupra funcției cardiace și remodelării, Catheter Cardiovasc Interv 71:772-781, 2008.

Piro M, Della Bona R, Abbate A și colab.: Diferențele legate de sex în remodelarea miocardică, J Am Coll Cardiol 55:1057-1065, 2010.

Li AH, Liu PP, Villarreal EJ, Garcia RA: Modificări dinamice în matricea miocardică și relevanță pentru boală: perspective translaționale, Circ Res 114:916-927, 2014.

Toldo S, Mezzaroma E, Mauro AG și colab.: The inflammasome in myocardial injury and cardiac remodeling, Antioxid Redox Signal 22:1146-1161, 2015.

Cutler MJ, Jeyaraj D, Rosenbaum DS: Remodelarea electrică cardiacă în sănătate și boală, Trends Pharmacol Sci 32:174-180, 2011.

Triposkiadis E, Karayannis G, Giamouzis G și colab.: Sistemul nervos simpatic în insuficiența cardiacă: fiziologie, patofiziologie și implicații clinice, J Am Coll Cardiol 54:1747-1762, 2009.

Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A: Strategii antiinflamatorii pentru remodelarea ventriculară după infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST, J Am Coll Cardiol 63:1593-1603, 2014.

Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A: Targeting interleukin-1 in heart disease, Circulation 128:1910-1923, 2013.

Cerisano G, Buonamici P, Valenti R și colab.: Terapia precoce pe termen scurt cu doxiciclină la pacienții cu infarct miocardic acut și disfuncție ventriculară stângă pentru a preveni progresia nefastă spre remodelare adversă: studiul TIPTOP, Eur Heart J 35:184-191,2014.

Roubille E, Prunier E, Barrere-Lemaire S, et al.: Care este rolul eritropoietinei în infarctul miocardic acut? Reducerea decalajului dintre modelele experimentale și studiile clinice, Cardiovasc Drugs Ther 27:315-331, 2013.

Moazzami K, Roohi A, Moazzami B: Terapia cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite pentru infarctul miocardic acut, Cochrane Database Syst Rev(5), 2013. CD008844.

Atluri P, Acker MA: Suport ventricular diastolic cu dispozitive de sprijin cardiac: o abordare alternativă pentru prevenirea remodelării adverse, Head Fail Rev 18:55-63, 2013.

Singelyn JM, Christman KL: Materiale injectabile pentru tratamentul infarctului miocardic și insuficienței cardiace: promisiunea matricelor decelularizate, J Cardiovasc Transl Res 3:478-486, 2010.

O

L

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Infarctul miocardic (IM) include pacienții care prezintă IM cu supradenivelarea ST (STEMI) și cei fără IM cu segmentul ST (NSTEMI) și, deși aceste tipuri de IM împărtășesc o fiziopatologie și principii de tratament comune (vezi capitolul 13), abordările de management al terapiei anticoagulante pentru aceste afecțiuni diferă în funcție de tipul de IM și strategia generală de management (invazivă vs. conservatoare).

Motivația terapiei anticoagulante în sindromul coronarian acut

Rațiunea administrării acute a terapiei anticoagulante la pacienții cu STEMI este puternică și include următoarele obiective de tratament* 1-2:

1. Stabilirea și menținerea permeabilității arterei legate de infarct, indiferent de strategia de reperfuzie utilizată (fibrinoliză, angioplastie primară sau fără terapie de reperfuzie).

2. Prevenirea formării de tromb ventricular și a embolizării cerebrale.

3. Prevenirea complicațiilor legate de intervenția coronariană percutanată (PCI), cum ar fi tromboza cateterului, embolizarea distală a trombului fragmentat, curgerea lent sau lipsa post-ICP, accidentul vascular cerebral ischemic, închiderea bruscă a vasului și tromboza acută a stentului.

Alte obiective sunt comune afecțiunilor medicale acute și repausului la pat, cum ar fi prevenirea trombozei venoase profunde și a posibilelor embolii pulmonare în consecință.

În NSTEMI, obiectivele sunt similare, deși artera este rareori complet oclusă3:

Menținerea permeabilității arterei legate de infarct, indiferent de strategia hotărâtă de medicul curant (strategie invazivă sau terapie medicală).

Prevenirea complicațiilor legate de PCI.

Prevenirea complicațiilor sau repaus la pat.